SUB REDACȚIA
CLAUDIU TAINDEL

4

TRATAT DE PEDIATRIE

EDITURA MEDICALĂ

SUB REDACŢIA
CONF. DR. CLAUDIU TAINDEL

TRATAT DE PEDIATRIE

VOL. 4

Boli infecţioase

Autori:

Dr. C. ARION, dr. I. BALABAN, prof. dr. AL. COLŢOIU, dr. D. DRAGOMIR, dr. V. MACRY, dr. DESPINA MATEESCU, prof. dr. doc. V. NITZULESCU, dr. SANDA POPESCU, prof. dr. V. POPESCU, dr. I. PREDESCU, conf. dr. CL. TAINDEL

EDITURA MEDICALĂ • BUCUREŞTI, 1984

CUPRINS

1. PROBLEME GENERALE, conf. dr. Cl. Taindel . . . 19

2. ETIOLOGIA BOLILOR INFECŢIOASE, conf. dr. Cl. Taindel . . . 22

3. MECANISME PATOGENE ÎN BOLILE INFECŢIOASE. PROCESUL INFECŢIOS, conf. dr. Cl. Taindel . . . 27

3.1. Factori de patogenitate în infecţiile bacteriene . . . 27
3.2. Factori de patogenitate în infecţiile virale . . . 29
3.3. Apărarea antiinfecţioasă a organismului . . . 31
    3.3.1. Rezistenţa antiinfecţioasă prin factori nespecifici . . . 31
    3.3.2. Rezistenţa antiinfecţioasă prin factori specifici . . . 35
        3.3.2.1. Imunitatea umorală . . . 35
        3.3.2.2. Imunitatea mediată de celule . . . 37
        3.3.2.3. Mecanismul de producere a rezistenţei specifice . . . 38
        3.3.2.4. Modalităţi de realizare a imunităţii specifice . . . 40
3.4. Dinamica procesului infecţios . . . 41
    3.4.1. Poarta de intrare . . . 41
    3.4.2. Răspîndirea microorganismelor patogene în organism . . . 42
3.5. Rezultatele infecţiei . . . 43
    3.5.1. Starea de purtător de germeni . . . 43
    3.5.2. Infecţia inaparentă . . . 44
    3.5.3. Infecţia subclinică . . . 45
    3.5.4. Infecţia latentă . . . 45
    3.5.5. Boala infecţioasă clinic manifestă . . . 46
        3.5.5.1. Infecţia locală . . . 46
        3.5.5.2. Infecţia regională . . . 46
        3.5.5.3. Boala infecţioasă generală . . . 46
            3.5.5.3.1. Boala infecţioasă ciclică . . . 47
            3.5.5.3.2. Septicemia . . . 49
        3.5.5.4. Infecţia cronică . . . 50

4. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECŢIOASE LA COPIL, conf. dr. Cl. Taindel . . . 51

4.1. Diagnosticul clinic şi epidemiologic . . . 51
4.2. Diagnosticul de laborator . . . 54
    4.2.1. Examene de laborator nespecifice sau orientative . . . 55
    4.2.2. Examene specifice de laborator . . . 55
        4.2.2.1. Metode care evidenţiază agentul patogen . . . 55
            4.2.2.1.1. Cultura . . . 56

4.2.2.1.2. Examenul microscopic direct 57
4.2.2.1.3. Inocularea la animale 59
4.2.2.2. Evidențierea modificărilor produse în organism de agentul patogen 59
4.2.2.2.1. Reacții serologice 59
4.2.2.2.2. Intradermoreacții 61
4.2.3. Examene citologice, histologice, paraclinice, explorări funcționale 61

5. **TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE ALE COPILULUI**, conf. dr. Cl. Taindel 64

5.1. Principii generale 64
5.2. Tratamentul igienic 67
5.3. Tratamentul dietetic 67
5.4. Tratamentul etiologic specific 70
5.4.1. Seruri imune eterologe 70
5.4.1.1. Date generale 70
5.4.1.2. Principii de administrare 71
5.4.1.3. Reacții postserice 72
5.4.1.3.1. Reacția generală termică nespecifică 72
5.4.1.3.2. Boala serului 73
5.4.1.3.3. Șocul anafilactic 73

5.4.2. Imunoglobulinele umane 76
5.4.2.1. Date generale 76
5.4.2.2. Utilizarea profilactică a imunoglobulinelor umane 77
5.4.2.3. Utilizarea terapeutică a imunoglobulinelor umane 79
5.4.3. Vaccinuri utilizate în scop terapeutic 80

5.5. Tratamentul antibacterian (antibioticoterapia) 80
5.5.1. Date generale 81
5.5.2. Indicații generale ale substanțelor antimicrobiene 86
5.5.3. Reacții adverse ale substanțelor antimicrobiene 87
5.5.3.1. Intoleranța locală 87
5.5.3.2. Reacții adverse toxice 88
5.5.3.3. Reacții adverse alergice 90
5.5.3.4. Perturbări biologice 93

5.5.4. Tehnica tratamentului cu substanțe antimicrobiene 94
5.5.4.1. Precizarea diagnosticului corect și complet, clinic și de laborator 94
5.5.4.2. Stabilirea oportunității tratamentului antimicrobian 96
5.5.4.3. Alegerea substanței antimicrobiene 96
5.5.4.4. Stabilirea schemei de tratament 97

5.5.5. Principalele substanțe antimicrobiene 100
5.5.5.1. Substanțe antimicrobiene cu spectru de tip „penicilinic“. 100
5.5.5.1.1. Betalactamine 100
5.5.5.1.2. Macrolide 107
5.5.5.1.3. Alte antibiotice cu structuri variate 108
5.5.5.2. Substanțe antimicrobiene cu spectru de tip „aminoglicozidic“ . . 110
5.5.5.2.1. Aminoglicozide 110
5.5.5.2.2. Polipeptide 114
5.5.5.3. Substanțe antimicrobiene cu spectru larg 115
5.5.5.4. Alte substanțe antimicrobiene 118
5.5.5.4.1. Sulfamide și asocieri de sulfamide cu alte chimioterapice 118
5.5.5.4.2. Nitrofurani 120
5.5.5.4.3. Substanțe antibacteriene cu acțiune urinară 120
5.5.5.5.4. Antituberculoase 121
5.6. Tratamentul etiologic față de alți agenți patogeni 122
5.6.1. Substanțe antiprotozoare (derivați imidazolici) 122
5.6.2. Substanțe antifungice 123
5.6.3. Substanțe antivirale 125

5.7. Tratamentul patogenic 129
- 5.7.1. Tratamentul antiinflamator 129
  - 5.7.1.1. Medicamente antiinflamatoare nesteroide 129
  - 5.7.1.2. Medicamente antiinflamatoare steroide (corticosteroizi) 130
- 5.7.2. Reechilibrarea hidroelectrolitică 137
- 5.7.3. Tratamentul şocului infecţios 138
- 5.7.4. Tratamentul insuficienţei respiratorii acute 139
- 5.7.5. Alte situaţii de aplicare a tratamentului patogenic 140

5.8. Tratamentul simptomatic şi alte tratamente 141
- Bibliografie 143

6. **BOLI INFECŢIOASE ERUPTIVE**, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** 145

6.1. Scarlatina, dr. **I. Predescu** 145
- 6.1.1. Etiologie 145
- 6.1.2. Epidemiologie 147
- 6.1.3. Patogenie şi anatomie patologică 149
- 6.1.4. Tablou clinic 150
- 6.1.5. Forme clinice. Recăderi şi reimbolnăviri 153
- 6.1.6. Complicaţii 154
- 6.1.7. Diagnostic 156
- 6.1.8. Tratament şi profilaxie 159
- 6.1.9. Alte infecţii streptococice 160
- Bibliografie 162

6.2. Rujeola, Conf. dr. **Cl. Taindel** 163
- 6.2.1. Etiologie şi epidemiologie 163
- 6.2.2. Patogenie şi anatomie patologică 165
- 6.2.3. Tablou clinic şi forme clinice 165
- 6.2.4. Complicaţii 169
- 6.2.5. Diagnostic 172
- 6.2.6. Prognostic 174
- 6.2.7. Tratament 174
- 6.2.8. Profilaxie 176
- Bibliografie 179

6.3. Rubeola, Conf. dr. **Cl. Taindel** 180
- 6.3.1. Etiologie 181
- 6.3.2. Epidemiologie 181
- 6.3.3. Patogenie 182
- 6.3.4. Tablou clinic 184
- 6.3.5. Complicaţii 187
- 6.3.6. Diagnostic 187
- 6.3.7. Prognostic 189
- 6.3.8. Tratament 189
- 6.3.9. Profilaxie 190
- Bibliografie 192

6.4. Varicela, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** 193
- 6.4.1. Etiologie 193
- 6.4.2. Epidemiologie 193
- 6.4.3. Patogenie şi anatomie patologică 195
- 6.4.4. Tablou clinic 196
- 6.4.5. Forme clinice 198
- 6.4.6. Complicaţii 200
- 6.4.7. Diagnostic 201
- 6.4.8. Tratament 204
- 6.4.9. Profilaxie 205

6.5. Herpes zoster, Conf. dr. **Cl. Taindel** 206
- 6.5.1. Etiopatogenie 206
- 6.5.2. Tablou clinic 207
- 6.5.3. Diagnostic şi tratament 208
- Bibliografie 208

6.6. Variola, Conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 210
6.6.1. Etiologie . . . 210
6.6.2. Epidemiologie. . . . 211
6.6.3. Patogenie şi anatomie patologică . . . 211
6.6.4. Tablou clinic . . . 212
6.6.5. Complicaţii . . . 214
6.6.6. Diagnostic . . . 214
6.6.7. Prognostic . . . 215
6.6.8. Tratament şi profilaxie . . . 215
Bibliografie . . . 216

7. **BOLI INFECŢIOASE CU POARTA DE INTRARE RESPIRATORIE**, conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 217

7.1. Gripa, dr. **I. Predescu** . . . 217
7.1.1. Etiologie . . . 217
7.1.2. Epidemiologie. . . . 219
7.1.3. Patogenie şi anatomie patologică . . . 221
7.1.4. Tablou clinic . . . 222
7.1.5. Complicaţii . . . 222
7.1.6. Diagnostic . . . 226
7.1.7. Prognostic . . . 230
7.1.8. Tratament . . . 231
7.1.9. Profilaxie . . . 232
Bibliografie . . . 235

7.2. Oreionul, Conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 236
7.2.1. Etiologie şi epidemiologie . . . 236
7.2.2. Patogenie şi anatomie patologică . . . 237
7.2.3. Tablou clinic . . . 237
7.2.4. Complicaţii . . . 242
7.2.5. Diagnostic . . . 243
7.2.6. Prognostic, şi tratament . . . 245
7.2.7. Profilaxie . . . 246
Bibliografie . . . 247

7.3. Mononucleoza infecţioasă, Conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 247
7.3.1. Etiologie şi epidemiologie . . . 247
7.3.2. Patogenie şi anatomie patologică . . . 248
7.3.3. Tablou clinic şi complicaţii . . . 249
7.3.4. Diagnostic . . . 251
7.3.5. Prognostic. Tratament. Profilaxie . . . 253
Bibliografie . . . 254

7.4. Difteria, Conf. dr. **Cl.Taindel** . . . 255
7.4.1. Etiologie . . . 255
7.4.2. Epidemiologie. . . . 256
7.4.3. Patogenie şi anatomie patologică . . . 257
7.4.4. Tablou clinic . . . 259
7.4.4.1. Angina difterică (difteria faringoamigdaliană) . . . 259
7.4.4.2. Difteria laringiană . . . 266
7.4.4.3. Difteria nazală şi alte localizări . . . 262
7.4.5. Complicaţii . . . 262
7.4.6. Diagnostic . . . 263
7.4.7. Prognostic . . . 266
7.4.8. Tratament . . . 266
7.4.9. Profilaxie . . . 268
Bibliografie . . . 269

7.5. Tusea convulsivă, Conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 269
7.5.1. Etiologie şi epidemiologie . . . 269
7.5.2. Patogenie şi anatomie patologică . . . 271
7.5.3. Tablou clinic . . . 172

7.5.4. Complicații 275
7.5.5. Diagnostic 276
7.5.6. Prognostic 278
7.5.7. Tratament 278
7.5.8. Profilaxie 280
Bibliografie 280

8. BOLI INFECȚIOASE CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ, conf. dr. Cl. Taindel

8.1. Enterocolita acută infecțioasă (date actuale generale), Conf. dr. **Cl. Taindel** . . 282
- 8.1.1. Etiologie 282
- 8.1.2. Patogenie 284
- 8.1.3. Diagnostic 286
- 8.1.4. Tratament 287
  - 8.1.4.1. Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică 288
  - 8.1.4.2. Schemă de tratament în pierderile hidroelectrolitice în diareea acută la copil 290
  - 8.1.4.3. Terapia antimicrobiană 293
  - 8.1.4.4. Medicamente cu rol patogenic și simptomatic 294
- Bibliografie 294
- 8.1.5. Enterocolite acute infecțioase bacteriene 294
  - 8.1.5.1. Enterocolita acută cu E. coli 294
- Bibliografie 297
  - 8.1.5.2. Enterocolita acută cu Yersinia enterocolitica 298
- Bibliografie 299
  - 8.1.5.3. Enterocolita acută cu Vibrio parahaemolyticus 299
- Bibliografie 301
  - 8.1.5.4. Enterocolita acută cu Campylobacter foetus 301
- Bibliografie 304
- 8.1.6. Enterocolite acute infecțioase virale 304
  - 8.1.6.1. Enterita acută cu rotavirusuri 305
  - 8.1.6.2. Enterita acută cu virusuri asemănătoare parvovirusurilor . . 307
  - 8.1.6.3. Gastroenterite acute cu alte virusuri 307
- Bibliografie 308

8.2. Salmoneloze, Conf. dr. **Cl. Taindel** 308
- 8.2.1. Etiologie 309
- 8.2.2. Epidemiologie 310
- 8.2.3. Patogenie și anatomie patologică 312
- 8.2.4. Tablou clinic 313
- 8.2.5. Diagnostic și prognostic 314
- 8.2.6. Tratament și profilaxie 315

- Bibliografie 316

8.3. Febra tifoidă și febrele paratifoide, Conf. dr. **Cl. Taindel** 316
- 8.3.1. Etiologie 317
- 8.3.2. Epidemiologie 317
- 8.3.3. Patogenie și anatomie patologică 319
- 8.3.4. Tablou clinic 320
  - 8.3.4.1. Febra tifoidă la copilul mare și la adult 320
  - 8.3.4.2. Febra tifoidă la surgar și la copilul mic 322
  - 8.3.4.3. Febrele paratifoide la copil 322
- 8.3.5. Evoluție și complicații 322
- 8.3.6. Diagnostic 323
- 8.3.7. Tratament 327
- 8.3.8. Profilaxie 329
- Bibliografie 330

8.4. Toxiinfecțiile alimentare, Conf. dr. **Cl. Taindel** 330
- 8.4.1. Etiologie și epidemiologie 331
- 8.4.2. Patogenie 333
- 8.4.3. Tablou clinic 334
- 8.4.4. Diagnostic 337

8.4.5. Tratament şi profilaxie 338
Bibliografie 339
8.5. Botulismul, Conf. dr. **Cl. Taindel** 340
8.5.1. Etiologie, epidemiologie şi patogenie 340
8.5.2. Tablou clinic, 341
8.5.3. Diagnostic 342
8.5.4. Tratament şi profilaxie 343
Bibliografie 344
8.6. Dizenteria bacteriană Conf. dr. **Cl. Taindel** 344
8.6.1. Etiologie şi epidemiologie 345
8.6.2. Patogenie şi anatomie patologică 346
8.6.3. Tablou clinic, complicaţii şi prognostic 347
8.6.4. Diagnostic 349
8.6.5. Tratament 351
8.6.6. Profilaxie 352
Bibliografie 323
8.7. Holera, Conf. dr. **Cl. Taindel** 354
8.7.1. Etiologie, epidemiologie, patogenie 354
8.7.2. Tablou clinic, evoluţie şi complicaţii 356
8.7.3. Diagnostic 357
8.7.4. Tratament 358
8.7.5. Profilaxie 359
Bibliografie 360
8.8. Hepatita acută virală, dr. **I. Predescu** 360
8.8.1. Etiologie 362
8.8.1.1. Virusul hepatitic A 362
8.8.1.2. Virusul hepatitic B 363
8.8.1.3. Virusul hepatitic C 367
8.8.2. Epidemiologie 368
8.8.2.1. Epidemiologia hepatitei A 370
8.8.2.2. Epidemiologia hepatitei B 371
8.8.2.3. Epidemiologia hepatitei posttransfuzionale 375
8.8.3. Patogenie 377
8.8.4. Anatomie patologică 380
8.8.5. Tablou clinic 382
8.8.5.1. Hepatita acută virală tip A 382
8.8.5.2. Hepatita acută virală tip B 387
8.8.5.3. Hepatita acută virală tip C 389
8.8.6. Forme clinice 390
8.8.6.1. Forme clinice în raport cu prezenţa sau absenţa icterului 390
8.8.6.2. Forme cinice în raport cu durata bolii 391
8.8.6.3. Forme uşoare şi de gravitate medie 392
8.8.6.4. Hepatita fulminantă 392
8.8.6.5. Hepatita subfulminantă (subacută) şi alte forme severe 397
8.8.6.6. Hepatita acută virală la nou-născut 398
8.8.6.7. Hepatita acută virală la sugar 399
8.8.6.8. Forme clinice în raport cu anumite stări fiziologice şi patologice 400
8.8.7. Complicaţii şi sechele 401
8.8.7.1. Complicaţii infecţioase 401
8.8.7.2. Stări posthepatitice benigne 401
8.8.7.3. Hepatita cronică posthepatitică 302
8.8.7.4. Ciroza posthepatitică 403
8.8.7.5. Starea de purtător cronic de virus hepatitic B 405
8.8.7.6. Cancerul primar hepatic şi hepatita virală B 406
8.8.8. Diagnostic 408
8.8.8.1. Diagnosticul pozitiv 408
8.8.8.2. Diagnosticul diferenţial 411
8.8.8.2.1. Diagnosticul diferenţial în perioada preicterică 411
8.8.8.2.2. Diagnosticul diferenţial în perioada icterică 411
8.8.8.2.3. Diagnosticul diferenţial la nou-născut şi la sugar 414

8.8.8.2.4. Probleme speciale de diagnostic diferenţial 416
8.8.9. Prognostic 418
8.8.10. Tratament 419
8.8.10.1. Principii generale 419
8.8.10.2. Repausul şi dieta 420
8.8.10.3. Măsuri igienice şi fizioterapice simple 422
8.8.10.4. Tratamentul medicamentos 423
8.8.10.5. Tratamentul formelor comune şi prelungite 427
8.8.10.6. Tratamentul formelor fulminante (coma hepatică) 427
8.8.10.7. Supravegherea şi controlul vindecării hepatitei virale 430
8.8.11. Profilaxie 431
8.8.11.1. Măsuri faţă de sursele de infecţie 431
8.8.11.2. Măsuri faţă de căile de transmitere 433
8.8.11.3. Măsuri faţă de masa receptivă (profilaxia specifică) 434
Bibliografie 437
8.9. Trichineloza conf. dr. **Cl. Taindel** 440
8.9.1. Etiologie şi epidemiologie 440
8.9.2. Patogenie şi anatomie patologică 441
8.9.3. Tablou clinic 442
8.9.4. Diagnostic 444
8.9.5. Tratament şi profilaxie 445
Bibliografie 446

9. BOLI INFECŢIOASE CU POARTĂ DE INTRARE DOMINANTĂ TEGUMENTUL ŞI MUCOASELE, conf. dr. **Cl. Taindel** 447

9.1. Tetanosul 447
9.1.1. Etiologie, epidemiologie şi patogenie 447
9.1.2. Tablou clinic, complicaţii şi prognostic 450
9.1.3. Diagnostic 453
9.1.4. Tratament 454
9.1.5. Profilaxie 457
Bibliografie 458

9.2. Cărbunele 459
9.2.1. Etiologie şi epidemiologie 459
9.2.2. Patogenie şi anatomie patologică 461
9.2.3. Tablou clinic 461
9.2.4. Diagnostic 464
9.2.5. Tratament şi profilaxie 465
Bibliografie 466

9.3. Rabia 466
9.3.1. Etiologie şi epidemiologie 466
9.3.2. Patogenie şi anatomie patologică 469
9.3.3. Tablou clinic 470
9.3.4. Diagnostic 471
9.3.5. Tratament 472
9.3.6. Profilaxie 472
Bibliografie 475

9.4. Bruceloza 476
9.4.1. Etiologie şi epidemiologie 476
9.4.2. Patogenie şi anatomie patologică 477
9.4.3. Tablou clinic 478
9.4.4. Diagnostic şi prognostic 479
9.4.5. Tratament şi profilaxie 481
Bibliografie 481

9.5. Leptospiroza 482
9.5.1. Etiologie şi epidemiologie 482
9.5.2. Patogenie şi anatomie patologică 484
9.5.3. Tablou clinic 485
9.5.4. Diagnostic 487

9.5.5. Tratament și profilaxie . . . 488
Bibliografie . . . 489
9.6. Tifosul exantematic . . . 489
9.6.1. Date generale despre rickettsioze . . . 489
9.6.2. Etiologie și epidemiologie . . . 491
9.6.3. Patogenie și anatomie patologică . . . 493
9.6.4. Tablou clinic . . . 493
9.6.5. Evoluție, complicații, forme clinice, prognostic . . . 496
9.6.6. Diagnostic . . . 497
9.6.7. Tratement și profilaxie . . . 497
9.7. Febra butonoasă . . . 498
9.7.1. Etiologie, epidemiologie, patogenie . . . 499
9.7.2. Tablou clinic . . . 499
9.7.3. Diagnostic, prognostic, tratament, profilaxie . . . 501
9.8. Febra Q . . . 502
9.8.1. Etiologie, epidemiologie, patogenie . . . 502
9.8.2. Tablou clinic . . . 503
9.8.3. Diagnostic, tratament, profilaxie . . . 504
Bibliografie (pentru toate rickettsiozele) . . . 504
9.9. Malaria . . . 505
9.9.1. Etiologie . . . 506
9.9.2. Epidemiologie . . . 507
9.9.3. Patogenie și anatomie patologică . . . 508
9.9.4. Tablou clinic . . . 508
9.9.5. Diagnostic și prognostic . . . 513
9.9.6. Tratament . . . 514
9.9.7. Profilaxie . . . 516
Bibliografie . . . 517

9.10. Tularemia . . . 518
9.10.1. Etiopatogenie și epidemiologie . . . 518
9.10.2. Tablou clinic . . . 519
9.10.3. Diagnostic . . . 521
9.10.4. Tratament și profilaxie . . . 522
Bibliografie . . . 522

9.11. Pesta . . . 523
9.11.1. Etiopatogenie și epidemiologie . . . 523
9.11.2. Tablou clinic . . . 525
9.11.3. Diagnostic, tratament, profilaxie . . . 526
Bibliografie . . . 528

10. **INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**, conf. dr. Cl. Taindel dr. I. Predescu 529

10.1. Meningite acute. Date generale. Clasificare conf. dr. **Cl. Taiodel** . . . 529
10.2. Meningite acute virale conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 532
10.2.1. Etiologie, epidemiologie, patogenie . . . 532
10.2.2. Tablou clinic . . . 533
10.2.3. Forme clinice. etiologice . . . 533
10.2.4. Diagnostic . . . 534
10.2.5. Evoluție, complicații, sechele, prognostic . . . 535
10.2.6. Tratament, profilaxie . . . 537
10.3. Meningitabruceloasă conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 537

10.4. Meningita leptospirotică conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 538
10.5. Meningite bacteriene purulente conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 538
10.5.1. Etiologie . . . 539
10.5.2. Epidemiologie . . . 542
10.5.3. Patogenie . . . 543
10.5.4. Tablou clinic . . . 546
10.5.5. Meningita cerebrospinală epidemică (meningococică) . . . 548
10.5.6. Meningita pneumococică . . . 550
10.5.7. Meningita cu H. influenzae . . . 551

10.5.8. Meningita stafilococică . . . 552
10.5.9. Meningitele cu bacili gramnegativi . . . 553
10.5.10. Meningita otogenă . . . 553
10.5.11. Meningita bacteriană recidivantă . . . 553
10.5.12. Complicații și sechele . . . 554
10.5.13. Diagnostic . . . 556
  10.5.13.1. Studiul lichidului cefalorahidian . . . 556
  10.5.13.2. Studiul altor produse patologice . . . 561
  10.5.13.3. Explorări paraclinice . . . 562
10.5.14. Tratament . . . 564
  10.5.14.1. Tratamentul antimicrobian (noțiuni generale) . . . 565
  10.5.14.2. Tratamentul meningitei meningococice . . . 567
  10.5.14.3. Tratamentul meningitei pneumococice . . . 568
  10.5.14.4. Tratamentul meningitei cu H. influenzae . . . 568
  10.5.14.5. Tratamentul meningitei stafilococice . . . 568
  10.5.14.6. Tratamentul meningitelor cu bacili gramnegativi . . . 569
  10.5.14.7. Tratamentul antibacterian local (intrarahidian) . . . 569
  10.5.14.8. Tratamentul focarului septic primar . . . 570
  10.5.14.9. Criterii de apreciere a eficacității tratamentului antibacterian 570
  10.5.14.10. Criterii de întrerupere a tratamentului antibacterian . . . 572
  10.5.14.11. Asocierea hormonilor corticoizi la antibioticoterapie . . . 572
10.5.15. Evoluție și prognostic . . . 573
10.5.16. Profilaxie . . . 576
Bibliografie . . . 578
10.6. Encefalite acute, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 580
10.6.1. Date generale . . . 580
10.6.2. Clasificare . . . 581

10.7. Encefalite acute primare virale, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 583
10.7.1. Patogenie . . . 583
10.7.2. Histopatologie . . . 585
10.7.3. Tablou clinic . . . 586
10.7.4. Encefalite acute primare cu arbovirusuri . . . 587
  10.7.4.1. Epidemiologie . . . 588
  10.7.4.2. Tablou clinic . . . 588
  10.7.4.3. Encefalita de căpușe din Europa Centrală . . . 589
  10.7.4.4. Encefalita de căpușe transmisă prin lapte . . . 590
  10.7.4.5. Encefalita de țînțar în Europa . . . 590
  10.7.4.6. Encefalita verno-estivală rusă sau de taiga . . . 590
  10.7.4.7. Encefalita scoțiană . . . 591
  10.7.4.8. Encefalita ecvină de Vest . . . 591
  10.7.4.9. Encefalita ecvină de Est . . . 591
  10.7.4.10. Encefalita de Saint-Louis . . . 591
  10.7.4.11. Encefalita japoneză B . . . 592
10.7.5. Encefalite acute primare cu etiologie neprecizată, probabil virală . . 592
  10.7.5.1. Encefalita letargică . . . 592

10.7.6. Encefalite acute uneori posibil primare, cu alte virusuri . . . 593
  10.7.6.1. Encefalite acute cu enterovirusuri . . . 593
  10.7.6.2. Encefalite acute cu ortomixoviridae . . . 593
  10.7.6.3. Encefalite acute cu paramixoviridae . . . 593
  10.7.6.4. Encefalita herpetică . . . 594
10.7.7. Encefalite acute primare precoce de incubație-invazie . . . 595
10.7.8. Encefalite acute secundare virale . . . 596
10.7.9. Diagnosticul diferențial de ansamblu al encefalitelor . . . 598
10.7.10. Tratamentul encefalitelor acute . . . 600
10.7.11. Profilaxia encefalitelor acute . . . 604

10.8. Infecții virale lente ale sistemului nervos central, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 605

10.8.1. Date generale . . . 605

- 10.8.2. Infecții virale lente ale omului . . . 606
    - 10.8.2.1. Encefalopatii subacute spongiforme (EPSS) . . . 606
    - 10.8.2.2. Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) . . . 606
    - 10.8.2.3. Panencefalita rubeolică progresivă . . . 608
    - Bibliografie . . . 608
- 10.9. Poliomielita, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 610
    - 10.9.1. Etiologie . . . 610
    - 10.9.2. Epidemiologie . . . 611
    - 10.9.3. Patogenie și anatomie patologică . . . 613
    - 10.9.4. Tablou clinic . . . 614
    - 10.9.5. Forme clinice . . . 618
    - 10.9.6. Complicații . . . 621
    - 10.9.7. Diagnostic . . . 622
    - 10.9.8. Prognostic . . . 625
    - 10.9.9. Tratament . . . 625
    - 10.9.10. Profilaxie . . . 626
- 10.10. Infecții cu virusuri Coxsackie, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 627
- 10.11. Infecții cu virusuri ECHO, conf. dr. **Cl. Taindel**, dr. **I. Predescu** . . . 629
- Bibiografie . . . 630

11. INFECȚII INTRASPITALICEȘTI (NOZOCOMIALE), conf. dr. **Cl. Taindel** . . . 633

- 11.0.1. Date generale . . . 633
- 11.0.2. Profilaxie . . . 635

12. TUBERCULOZA COPILULUI prof. dr. **V. Popescu**, dr. **V. Macry**, dr. **D. Dragomir**, dr. **C. Arion**. dr. **I. Balaban** . . . 647

- 12.1. Date generale . . . 647
    - 12.1.1. Etiologie și patogenie . . . 649
    - 12.1.2. Sursa de infecție și căile de pătrundere a bacilului Koch în organism 652
    - 12.1.3. Tuberculoza experimentală. Anatomie patologică . . . 654
    - 12.1.4. Alergie și imunitate în tuberculoză . . . 657
    - 12.1.5. Testarea alergiei cutanate la tuberculină . . . 659
- 12.2. Tuberculoza pulmonară, . . . 661
    - 12.2.1. Clasificarea, formele de tuberculoză pulmonară . . . 661
    - 12.2.2. Tuberculoza primară . . . 662
        - 12.2.2.1. Forma nemanifestă . . . 663
        - 12.2.2.2. Forme cu manifestări clinice extrapulmonare . . . 664
        - 12.2.2.3. Forme cu manifestări clinice și radiologice pulmonare . . . 666
            - 12.2.2.3.1. Complexul primar simplu și adenopatia traheo-bronșică . . . 666
            - 12.2.2.3.2. Forme extensive necomplicate . . . 673
            - 12.2.2.3.3. Forme complicate cu sindrom de compresiune mediastinală . . . 675
            - 12.2.2.3.4. Forme complicate cu fistulă gangliobronșică . . . 675
            - 12.2.2.3.5. Forme cu complicații extensiv-inflamatorii . . . 676
            - 12.2.2.3.6. Forme grave extensiv-cazeoase . . . 687
            - 12.2.2.3.7. Forme grave diseminate limfohematogen (miliara tuberculoasă, granulia) . . . 693
        - 12.2.2.4. Elemente de diagnostic în tuberculoza pulmonară primară. 706
            - 12.2.2.4.1. Diagnosticul bacteriologic . . . 707
            - 12.2.2.4.2. Criteriul biologic al diagnosticului . . . 710
            - 12.2.2.4.3. Valoarea de diagnostic a contextului epidemiologic 711
        - 12.2.2.5. Prognosticul tuberculozei primare . . . 711
        - 12.2.2.6. Tratamentul tuberculozei primare la copil . . . 714
            - 12.2.2.6.1. Tratamentul tuberculostatic . . . 714
            - 12.2.2.6.2. Corticoterapia în tuberculoza primară . . . 716
            - 12.2.2.6.3. Alte mijloace de tratament . . . 716

12.2.3. Particularităţile tuberculozei la pubertate şi adolescenţă 716
12.2.3.1. Aspecte clinice şi radiologice 717
12.2.3.2. Diagnosticul pozitiv 718
12.2.3.3. Tratament 720
12.2.3.4. Profilaxie 721
12.2.4. Tuberculoza secundară 722
12.2.4.1. Patogenie (ftiziogeneza) 722
12.2.4.2. Aspecte clinice şi radiologice 725
12.2.4.2.1. Tuberculoza fibrocazeoasă incipientă 725
12.2.4.2.2. Tuberculoza fibrocazeoasă cronică 731
12.2.4.3. Tratamentul complex al tuberculozei secundare 737
12.3. Tuberculoza extrapulmonară 739
12.3.1. Pleureziile tuberculoase 739
12.3.1.1. Pleurezia fibrinoasă 739
12.3.1.2. Pleurezia serofibrinoasă 740
12.3.1.3. Abcesul rece pleural 648
12.3.2. Pericardita tuberculoasă 749
12.3.3. Tuberculoza abdominală 751
12.3.4. Meningita tuberculoasă 753
12.3.4.1. Etiopatogenie şi anatomie patologică 754
12.3.4.2. Tablou clinic, explorări paraclinice, forme clinice 755
12.3.4.3. Diagnostic 765
12.3.4.4. Tratament, evoluţie, prognostic 767
12.3.5. Tuberculomul cerebral 769
12.3.6. Tuberculoza osoasă şi articulară 769
12.3.7. Tuberculoza ganglionilor superficiali 778
12.3.8. Tuberculoza cu poartă de intrare bucală 780
12.3.9. Tuberculoza urechii medii şi a mastoidei 781
12.3.10. Tuberculoza ochiului 781
12.3.11. Tuberculoza cu poartă de intrare cutanată 782
12.3.12. Tuberculoza tractului urinar 782
12.3.13. Tuberculoza tractului genital 783
12.4. Căile, mijloacele şi normele tehnice privind prevenirea şi combaterea tuberculozei 784
12.4.1. Măsurile de depistare a tuberculozei 784
12.4.2. Chimioterapia tuberculozei 787
12.4.3. Profilaxia tuberculozei 788
12.4.3.1. Lupta în focarul de tuberculoză 788
12.4.3.2. Vaccinarea BCG 788
12.4.3.2.1. Date generale 788
12.4.3.2.2. Indicaţiile şi normele tehnice legale privind vaccinarea BCG în ţara noastră 789
12.4.3.3. Chimioprofilaxia 792
12.4.4. Declararea, evidenţa şi dispensarizarea tuberculozei 793
Bibliografie 796

13. **SIFILISUL**, prof. dr. **Al. Colţoiu**, dr. **Despina Mateescu**, dr. **Sanda Popescu** 798

13.1. Date generale 798
13.1.1. Introducere 798
13.1.2. Etiologie 801
13.1.3. Imunitatea şi alergia în infecţia luetică 805
13.2. Sifilisul recent infecţios 813
13.2.1. Sifilisul primar 813
13.2.1.1. Sifilomul primar 814
13.2.1.2. Adenopatia satelită sifilitică 814
13.2.2. Sifilisul latent recent 819
13.2.3. Sifilisul secundar 819
13.2.3.1. Sifilidele cutanate 820

13.2.3.2. Sifilidele mucoaselor 824
13.2.3.3. Atingeri ale fanerelor, manifestări generale şi viscerale . . . 825
13.3. Sifilisul tardiv neinfecţios 826
13.3.1. Sifilisul terţiar 826
13.3.1.1. Sifilisul terţiar cutanat 826
13.3.1.2. Manifestări terţiare ale mucoaselor 828
13.3.1.3. Manifestări terţiare osteo-mio-articulare 829
13.3.1.4. Sifilisul terţiar visceral 829
13.3.1.5. Sifilisul latent tardiv 830
13.4. Sifilisul congenital 830
13.4.1. Patologia congenitală a sifilisului congenital 830
13.4.2. Clinica sifilisului congenital 833
13.4.2.1. Sifilisul congenital precoce 833
13.4.2.2. Sifilisul congenital tardiv 836
13.5. Diagnosticul serologic al sifilisului 840
13.5.1. Reacţii care utilizează antigene netreponemice lipoidice 840
13.5.2. Reacţii care utilizează antigene treponemice 841
13.5.3. Reacţii biologice fals pozitive şi reacţii fals negative 842
13.5.4. Evoluţia anticorpilor în timpul infecţiei sifilitice 843
13.5.5. Diagnosticul serologic în diversele etape evolutive ale sifilisului . . 843
13.5.6. Diagnosticul serologic al sifilisului congenital 844
13.5.7. Concluzii 845
13.6. Tratamentul sifilisului 845
13.6.1. Penicilina în tratamentul sifilisului 845
13.6.1.1. Date generale 845
13.6.1.2. Scheme de tratament 849
13.6.1.2.1. Scheme de tratament în raport cu forma clinică 850
13.6.1.2.2. Tratamentul sifilisului la copil 854
13.6.1.3. Eficienţa penicilinoterapiei asupra serologiei în sifilis şi urmărirea serologică postterapeutică 855
13.6.1.4. Incidente şi accidente ale penicilinoterapiei în sifilis 856
13.7. Combaterea şi prevenirea bolilor transmisibile pe cale sexuală 863
Bibliografie 867

14. **PARAZITOLOGIE EXOTICĂ**, prof. dr. doc. **V. Nitzulescu** 868

14.1. Dizenteria amibiană 868
14.2. Meningoencefalita amibiană primară 872
14.3. Leishmaniozele 874
14.3.1. Leishmanioza viscerală 875
14.3.2. Leishmanioza cutanată 879
14.3.3. Leishmanioza cutaneomucoasă 880
14.4. Tripanosomiazele 881
14.4.1. Tripanosomiaza africană (boala smnului) 881
14.4.2. Tripanosomiaza americană (boala Chagas) 885
14.5. Paragonimiaza 888
14.6. Clonorchoza 892
14.7. Heterophiaza şi metagonimiaza 894
14.8. Schistosomiaza 897
14.8.1. Schistosomiaza vezicală 897
14.8.2. Schistosomiaza intestinală 899
14.8.3. Schistosomiaza arteriovenoasă 900
14.8.4. Tratamentul schistosomiazei 902
14.9. Filariozele 902
14.9.1. Filarioză limfatică 902
14.9.1.1. Filarioza cu W. bancrofti 903
14.9.1.2. Filarioza cu W. pacifica 905
14.9.1.3. Filarioza cu Brugia malayi 906
14.9.1.4. Tratamentul filariozei limfatice 906
14.9.2. Oncocercoza 906

14.9.3. Loaza 909
14.9.4. Dracunculoza 912
14.10. Angiostrongiloza (meningoencefalita eozinofilică) 914
14.11. Ancylostomidaza 916

15. **BOLI PRODUSE DE FUNGI EXOTICI**, prof. dr. doc. V. Nitzulescu 921

15.1. Blastomicoza . . . .

15.1.1. Blastomicoza nord-americană 921
15.1.2. Blastomicoza sud-americană 925
15.2. Coccidiodomicoza 928
15.3. Histoplasmoza 932
15.4. Lobomicoza 935
15.5. Rhinosporidioza 937
15.6. Cromomicoza 939
Bibliografie (pentru cap. 14 și 15) 942

1. PROBLEME GENERALE

Conf. dr. **CLAUDIU TAINDEL**

Boala infecţioasă este constituită din totalitatea manifestărilor clinice şi biologice din organism, ca răspuns la agresiunea microorganismelor, care pătrunse în organism se înmulţesc şi acţionează prin variaţi factori de patogenitate.

Deoarece se pot transmite de la bolnav la sănătos, se mai numesc şi *boli contagioase* sau *boli transmisibile.*

Noţiunea de „boală infecţioasă" nu este sinonimă cu noţiunea de „infecţie". Prin infecţie, se înţelege pătrunderea şi multiplicarea unui agent patogen în ţesuturile organismului, dar nu este obligatoriu să urmeze starea de boală. Boala infecţioasă este rezultanta dintre agresiunea agentului patogen şi reacţia de apărare a organismului, conducînd la o exprimare clinică variabilă. Sfera noţiunii de *infecţie* este deci mai largă decît aceea a noţiunii de boală infecţioasă. Infecţia nu este urmată întotdeauna de boală, în timp ce boala infecţioasă este întotdeauna rezultatul unei infecţii.

Prin *contaminare* (noţiune deosebită de aceea de infecţie) se înţelege prezenţa de microorganisme (agenţi infecţioşi) pe suprafaţa unui organism (tegumente, mucoase), pe suprafaţa unor obiecte sau în alimente. Contaminarea poate fi urmată de boală, dar nu obligatoriu. Obiectele contaminate pot constitui sursă de contaminare a altor factori intermediari, cu importanţă în transmiterea unor boli infecţioase.

Numărul bolilor infecţioase este foarte mare, în funcţie şi de numărul mare al agenţilor infecţioşi existenţi. Bolile infecţioase, răspîndite pe întregul glob pămîntesc, constituie cea mai importantă problemă de sănătate publică.

Omul este expus de la începutul existenţei lui de a intra în contact *cu microorganisme patogene.* În viaţa intrauterină, unele infecţii ale mamei (rubeola, rujeola, oreionul, sifilisul, spirochetozele) pot fi transmise fătului, căruia pot să-i provoace malformaţii congenitale sau chiar moartea. După naştere, se realizează o invazie treptată a tegumentului şi mucoaselor copilului cu microorganisme variate, care alcătuiesc *microflora normală* a organismului. Păstrarea între anumite limite a microflorei normale (a tubului digestiv, a cavității bucale, a tractului vaginal) este importantă pentru păstrarea sănătății. Cu cea mai mare parte a acestor microorganisme, organismul copilului stabilește relații de conviețuire. În afara microorganismelor din microflora normală, organismul copilului este supus permanent la agresiunea multor *microorganisme patogene*, care pătrund și se multiplică, în mod curent, în țesuturile organismului, producînd tulburări morfologice și funcționale.

Importanța bolilor infecțioase în patologia copilului este imensă, receptivitatea copiilor fiind cu mult mai mare față de bolile infecțioase decît alte vîrste, din cauza unei rezistențe mai reduse sau lipsei rezistenței față de multitudinea microorganismelor patogene. Importanța acestor boli este deosebită, mai ales prin cîteva aspecte, și anume : contagiozitatea, letalitatea crescută și frecvența mare a sechelelor.

Transmisibilitatea sau *contagiozitatea* bolilor infecțioase înseamnă ușurința cu care aceste boli sînt transmise de la copii sau adulți bolnavi sau purtători la copii sănătoși receptivi. Astfel, bolile infecțioase ale copilului pot afecta grupe mari de copii, constituind una din cauzele principale ale morbidității. Transmisibilitatea unor boli infecțioase poate provoca apariția unor epidemii întinse sau chiar pandemii (întregul glob pămîntesc), mai ales în anumite condiții favorabile de igienă deficitară sau în condiții de calamități. Dar, chiar în condiții normale, unele boli infecțioase constituie probleme importante de sănătate publică. Astfel, virozele respiratorii pot surveni de mai multe ori într-un an la același copil, realizînd cauza cea mai frecventă (peste 80%) a absenteismului școlar. De asemenea, și alte boli infecțioase (hepatita virală acută, rujeola, scarlatina, varicela, oreionul, dizenteria) pot provoca epidemii în colectivități de copii, determinînd mari perturbări în funcționarea acestor colectivități.

În sinteză, bolile infecțioase acute dețin o poziție dominantă în toate țările lumii, realizînd 60—80% din patologia copilului. În țările în curs de dezvoltare, se adaugă și bolile infecțioase specifice zonelor tropicale, mărind amploarea și importanța bolilor infecțioase în lume.

Letalitatea crescută reprezintă o altă caracteristică importantă a bolilor infecțioase ale copilului. Bolile infecțioase ocupă un loc important în mortalitatea generală, deși au survenit îmbunătățiri permanente în terapia acestor boli. Astfel, în țările dezvoltate, mortalitatea prin boli infecțioase (0,8—2,4%) ocupă poziția 5 (după boli cardiovasculare, tumori, accidente și boli respiratorii), iar în țările în curs de dezvoltare ocupă poziția 1 (8—25%).

Sechelele, care pot să rămînă după faza acută a bolilor infecțioase, reprezintă o altă caracteristică importantă a acestora. Astfel, meningitele și encefalitele acute dau un procent mare de sechele motorii sau psihice, reprezentînd cauza multor invalidități psihice la copil. Hepatita acută virală poate fi urmată de hepatită cronică. Tusea convulsivă și repetatele viroze respiratorii pot provoca bronhopneumopatii cronice obstructive și, implicit, insuficiență respiratorie cronică. Infecția streptococică poate fi urmată de reumatism articular acut sau de atingeri renale importante. Poliomielita lasă sechele motorii, uneori foarte grave. Dizenteria poate duce la perturbări intestinale cronice sau chiar la malabsorbție intestinală.

Din *numărul mare al microorganismelor,* care pot provoca boli infecțioase, rezultă și varietatea și multitudinea bolilor infecțioase ale copilului.

În acest volum, vor fi abordate bolile infecțioase mai frecvente la copil în țara noastră și cîteva boli tropicale cu potențial de import.

2. ETIOLOGIA BOLILOR INFECŢIOASE

Conf. dr. **CLAUDIU TAINDEL**

Bolile infecţioase ale copilului sînt produse de microorganisme vii, care pătrund în organism, se înmulţesc şi prin variatele lor calităţi de patogenitate pot determina boala.

Organismul copilului este în contact permanent cu microorganisme, unele alcătuind *microflora normală*, care populează tegumentele şi mucoasele. De obicei, aceste microorganisme (flora microbiană a tegumentelor, flora intestinală etc.) sînt nepatogene, trăind într-un echilibru biologic în organismul copilului, fiind chiar folositoare, ajutînd la apărarea de microorganismele patogene. În anumite situaţii, echilibrul biologic al florei normale cu organismul copilului poate fi perturbat, ca urmare unele dintre aceste microorganisme putînd determina boli infecţioase. Din această cauză, aceste microorganisme se mai numesc *microorganisme condiţionat patogene*. Dintre acestea, cele mai importante sînt următoarele :

— Esch. coli, Proteus, Serattia, Citrobacter, Providencia, Acinetobacter, Bacillus subtilis.

— Virusul herpetic şi virusul citomegalic.

— Candida, Aspergillus.

— Pneumocystis carinii, amibe din genul Naegleria.

Activitatea patogenă a acestor microorganisme condiţionat patogene este favorizată de factori, care scad rezistenţa organismului copilului, şi anume : aplicarea de medicamente imunosupresoare (corticoizi, citostatice), tratamente prelungite cu antibiotice, manevre traumatizante de diagnostic şi de terapie (explorări de organe, cateterisme, denudări de vene, operaţii pe cord deschis etc.), deficienţe imunitare la nou-născut şi la sugar (lipsa de IgM, care nu trec prin placentă, absenţa de IgA), boli cronice (hepatită cronică, neoplasme etc.).

Microorganismele patogene, cu variatele lor proprietăţi de patogenitate, pătrund şi se multiplică în ţesuturile organismului şi determină de regulă *boala infecţioasă*.

Clasificarea microorganismelor, patogene şi nepatogene, se face în raport cu dimensiunile lor, structura morfologică şi bagajul enzimatic.

Virusuri. Acestea constituie cel mai important grup de agenţi infecţioşi. Numărul lor este foarte mare şi în continuă creştere, prin descoperirea de noi virusuri.

Virusurile prezintă următoarele *caractere :*

— sînt entităţi nucleoproteinice infectante, posedînd un singur tip de acid nucleic (ARN sau ADN) ;

— dimensiunea variază între 20 nm (enterovirusuri) şi 300 nm (poxvirusuri) ;

— sînt filtrabile ;

— au formă sferică sau de baston ;

— ca structură, au o porţiune centrală (miez), constituită din acid nucleic (virion), şi un înveliş de proteină (capsida), aranjată în subunităţi morfologice, denumite capsomere, grupate în 3 forme de simetrie (cubică, helicoidală, complexă).

Acidul nucleic este purtătorul şi transmiţătorul informaţiilor genetice şi posedă capacitatea infectantă a virusului. Replicarea virusului, înmulţirea lui, se realizează prin furnizarea materialului genetic de către virus, celula-gazdă asigurînd mecanismul energetic şi de biosinteză. Ciclul de replicare durează între 8 şi 16 ore.

Cultura virusurilor se face pe oul embrionat sau pe culturi de ţesuturi umane sau de maimuţă, unde produc efect citopatic şi apariţia de antigen fixator de complement sau hemaglutinant.

Clasificarea[*] virusurilor, cea mai utilizată, foloseşte drept criterii proprietăţile fizicochimice ale virusurilor, tipul de acid nucleic, mărimea, morfologia virusului, simetria capsidei, numărul de capsomere.

Virusuri ADN (cu importanţă pentru om) :

Familia *Adenoviridae* (75 nm) cuprinde adenovirusurile umane (34 serotipuri).

Familia *Herpetoviridae* (150 nm) cuprinde : virusul herpetic uman (tip 1 şi 2), virusul varicelozosterian, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic.

Familia *Poxviridae* (230—300 nm) cuprinde : virusul variolic (variola major), virusul variolei minor (alastrim), virusul vaccinal.

Neclasificat : virusul hepatitei virale B (42 nm).

Virusuri ARN (cu importanţă pentru om) :

Familia *Reoviridae* cuprinde : rotavirusuri (60—65 nm), reovirusuri 3 tipuri (75—80 nm).

Familia *Picornaviridae* cuprinde :

— Enterovirusuri (20—30 nm) : poliomielitic (3 tipuri), Coxsackie (30 tipuri), ECHO (34 tipuri), alte enterovirusuri (tipurile 68, 69, 70, 71).

---

[*] După *modul de transmitere* virusurile se clasifică în :

— Virusuri *respiratorii* (adenovirusuri, gripal, rinovirusuri).

— Virusuri *cu transmitere prin artropode* (Togaviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae).

— Virusuri *cu transmitere fecal-orală* (poliomielita, hepatita virală A, rotavirusuri).

— Virusuri *cu transmitere veneriană* (herpes).

— Virusuri *cu transmitere prin inoculare şi plăgi* (virusul hepatitei B, virusul rabic).

— Rinovirusuri (30 serotipuri).

— Virusul encefalomiocarditei.

— Virusul hepatitei virale A (27 nm).

Familia *Togaviridae :*

— Alfavirusuri (arbovirusuri A) : virusul encefalitei de Venezuela, virusul Sindbis.

— Flavivirusuri (arbovirusuri B) (40—70 nm) : virusul febrei galbene, virusul denga, virusul encefalitei de Saint Louis, virusul encefalitei de căpuşe, virusul encefalitei West Nil.

— Rubivirus : virusul rubeolic.

Familia *Bunyaviridae* (arbovirusuri C) cuprinde virusul febrei papataci.

Familia *Coronaviridae* (100 nm) cuprinde coronavirusurile umane (3 tipuri).

Familia *Ortomixoviridae* cuprinde : virusul gripal A (A_0, A_1, A_2), virusul gripal B, virusul gripal C.

Familia *Paramyxoviridae* (150—300 nm) cuprinde : virusurile paragripale (4 tipuri), virusul urlian, virusul rujeolic, virusul respirator sinciţial.

Familia *Arenaviridae* (50—150 nm) cuprinde : virusul choriomeningitei limfocitare benigne, virusul Lassa, virusul febrei hemoragice din Extremul Orient.

Neclasificate : virusul Marburg, virusul Ebola, virusul hepatitei virale non A-non B.

Chlamydia *. Aceste microorganisme, denumite odinioară şi virusuri mari, din cauza parazitismului strict intracelular, făcînd parte din grupul Chlamydia, sînt caracterizate prin :

— prezenţa ambilor acizi nucleici (ADN şi ARN) ;

— multiplicarea prin diviziune binară ;

— dimensiuni relativ mari (250—500 nm) ;

— sensibilitate la antibiotice (tetraciclină, cloramfenicol).

Structural, chlamidiile se apropie mai mult de bacterii, prin compoziţia peretelui celular şi prezenţa unor enzime. Ele sînt gramnegative.

Chlamydia psittaci provoacă ornitoza-psittacoza.

Chlamydia trachomatis provoacă trahomul, uretrita şi limfogranulomatoza benignă.

Rickettsia. Prin caracterul lor, rickettsiile ocupă o poziţie intermediară între virusuri şi bacterii. Au dimensiunea de 400—500 nm. Au perete celular, ribozomi, sistem enzimatic propriu, dar se cultivă numai pe culturi de ţesuturi. Rickettsiile sînt sensibile la antibiotice (tetraciclină).

Rickettsia prowazekii provoacă tifosul exantematic, *R. conorii* provoacă febra butonoasă, *R. burneti* provoacă febra Q.

Bacterii. Acestea sînt frecvent implicate în variate boli infecţioase. Bacteriile au dimensiuni mari de 1—12 µm, au perete şi membrană celulară, citoplasmă, ribosomi, sistem enzimatic propriu, iar nucleul se reproduce prin diviziune binară. Bacteriile se cultivă pe medii artificiale. Ele sînt sensibile la numeroase antibiotice şi chimioterapice.

---

* Denumiri vechi : *Bedsonia, Miyagawanella.*

Clasificarea bacteriilor se face după : configurație (coci, bacili), proprietăți tinctoriale (grampozitivi, gramnegativi), toleranța la oxigen (aerobi, anaerobi), mobilitate etc., în familii și genuri.

Coci grampozitivi :

— Familia *Micrococcaceae*, cu genul *Staphylococcus.*

— Familia *Streptococcaceae*, cu genul *Streptococcus.*

Coci gramnegativi :

— Familia *Neisseriaceae*, cu genurile *Neisseria, Moraxella, Acinetobacter.*

Cocobacili gramnegativi :

— Familia *incerta*, cu genul *Brucella* și genul *Bordetella.*

— Familia *incerta*, cu genul *Haemophilus* și genul *Pasteurella.*

Bacili gramnegativi :

— Familia *Enterobacteriaceae*, cu genurile : *Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Serattia, Proteus, Yersinia.*

— Familia *Pseudomonadaceae*, cu genul *Pseudomonas.*

Vibrioni gramnegativi :

— Familia *Vibrionaceae*, cu genul *Vibrio.*

Bacterii spiralate și curbe :

— Familia *Spirillaceae*, cu genul *Spirillum* și genul *Campylobacter.*

— Familia *Spirochetaceae*, cu genurile *Treponema, Borellia, Leptospira.*

Bacili gramnegativi (anaerobi) :

— Familia *Bacteroidaceae*, cu genul *Bacteroides* și genul *Fusobacterium.*

Bacili grampozitivi (formatori de endospori) :

— Familia *Bacillaceae*, cu genul *Bacillus* și genul *Clostridium.*

Bacili grampozitivi (asporogeni) :

— Familia *Lactobacillaceae*, cu genul *Listeria* și genul *Erisypelothrix.*

— Familia *Propionilbacteriaceae*, cu genul *Corynebacterium.*

Bacterii filamentoase :

— Familia *Actinomycetaceae*, cu genul *Actinomyces* (anaerob) și genul *Nocardia* (aerob).

Bacili alcoolo-acido-rezistenți (colorația *Ziehl-Neelsen) :*

— Familia *Mycobacteriaceae*, cu genul *Mycobacterium.*

Mycoplasma. Microorganismele din genul Mycoplasma (familia *Mycoplasmataceae*, ordinul *Mycoplasmatales*, clasa *Mollicutes)* sînt deosebite de bacterii și virusuri, avînd drept caractere principale faptul că nu au perete celular rigid (cum au bacteriile) și că pot fi cultivate pe medii acelulare (spre deosebire de virusuri și rickettsii).

Fungi patogeni. Microorganisme pluricelulare, vizibile la microscopul obișnuit, fungii se cultivă pe medii artificiale speciale. Sînt rezistente la antibioticele uzuale.

În natură, există cîteva mii de fungi, dar numai 50 de specii sînt patogene pentru om, cuprinse în genurile : *Candida, Histoplasma, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus.* Fungii își datoresc patogenitatea lor mai mult multiplicărilor, cu producerea în organe de leziuni mecanice, necroze tisulare etc.

Bolile produse de fungi se împart în *micoze superficiale* sau *cutanate* şi *micoze profunde* sau *sistemice*.

Protozoare. Organisme unicelulare, cu o structură celulară complexă, mai mari decît bacteriile, protozoarele produc o serie de boli umane. Astfel : *Entamoeba histolytica* provoacă amibiaza ; *Leishmania* provoacă leishmanioza ; *Trypanosoma* provoacă boala somnului, *Plasmodium* produce malaria. Alte protozoare patogene pentru om : *Trichomonas, Giardia, Balantidium coli, Babesia, Toxoplasma, Pneumocystis carinii* etc.

După sediul principal al localizării, protozoarele se clasifică astfel :

— protozoare intestinale *(Entamoeba, Balantidium, Giardia)* ;

— protozoare care parazitează sîngele şi organele hematopoietice *(Plasmodium, Babesia, Leishmania)* ;

— protozoare care afectează tractul genital *(Trichomonas)* ;

— protozoare care afectează ţesuturile profunde *(Toxoplasma, Pneumocystis carinii)*.

Metazoare. Acestea sînt organisme pluricelulare, vizibile cu ochiul liber (viermii). Bolile produse de metazoare evoluează fie ca boli generale, fie ca boli intestinale (helmintiaze) sau în alte organe (cisticercoza, paragonimiaza).

3. MECANISME PATOGENE ÎN BOLILE INFECŢIOASE. PROCESUL INFECŢIOS

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL

Prin proces infecţios, se înţelege conflictul care are loc între microorganismul patogen şi organism, sub influenţa factorilor de mediu. Toate caracterele bolilor infecţioase rezultă din acest conflict dintre microorganismul patogen, cu calităţile lui, pe de o parte, şi organismul copilului, cu variate posibilităţi de apărare, pe de altă parte. Complexitatea acestor interacţiuni explică varietatea şi multiplele aspecte clinice ale infecţiilor.

Infecţia este reprezentată de pătrunderea microorganismului patogen în organismul copilului, urmată de multiplicarea lui în ţesuturile sau organele acestuia.

Patogenitatea microorganismelor reprezintă capacitatea lor de a determina boala infecţioasă. Gradul de patogenitate a unui microorganism este determinat de dotarea lui cu factori de patogenitate. Manifestările gradului de patogenitate sînt condiţionate de rezistenţa antiinfecţioasă a organismului, astfel încît oricît de dotat ar fi un microorganism cu factori de patogenitate el nu va produce boala, dacă organismul respectiv este imun faţă de acel microorganism patogen.

Microorganismele pot determina boala prin virulenţa lor, prin toxinele lor, precum şi prin fenomene de sensibilizare alergică la antigenele pe care le conţin. Astfel, sînt cunoscute microorganisme virulente, microorganisme toxigene, microorganisme virulente şi toxigene, microorganisme sensibilizante.

3.1. FACTORI DE PATOGENITATE ÎN INFECŢIILE BACTERIENE

La bacterii, factorii de patogenitate cei mai importanţi sînt : *virulenţa, toxinogeneza* şi *fenomenele de sensibilizare*.

Patogenitatea unui germen poate fi determinată de un factor unic sau de mai mulţi factori. Fiecare factor de patogenitate este determinat genetic şi supus variaţiei şi selecţiei. O bacterie poate pierde sau cîştiga unul sau mai mulţi factori de patogenitate. Cînd bacteria este dotată cu un factor unic de patogenitate, pierderea lui duce la pierderea întregii patogenități. Pentru bacteriile dotate cu mai mulți factori de patogenitate, pierderea unuia sau mai multor factori determină variații ale gradului de patogenitate. În această situație, patogenitatea variază în cadrul unei bacterii, foarte mult de la tulpină la tulpină, în raport cu numărul și calitatea factorilor pe care îi posedă, de la nepatogenitate pînă la patogenitate foarte puternică.

Virulența. Aceasta reprezintă proprietatea bacteriilor de a coloniza la poarta de intrare, de a se adapta și înmulți la acest nivel, de a invada și altera și alte țesuturi. Factorii care asigură virulența, diferiți de la o specie la alta, sînt constituiți de : *factorii de pătrundere* și *factorii de invazie*. Invadarea organismului de către bacterii este favorizată de factori bacterieni antifagocitari și de enzime de favorizare a difuzării.

Factorii antifagocitari (împiedică înglobarea bacteriilor de către fagocite) sînt : capsula (consistența vîscoasă a capsulei face ca bacteriile să scape de înglobarea în fagocite) ; structura peretelui bacterian (de ex., proteina M a streptococului beta-hemolitic, antigenul K al colibacilului etc.) ; coagulaza stafilococului (împiedică fagocitoza prin coagularea fibrinogenului, care formează un strat protector de fibrină).

Enzimele, care favorizează difuzarea agentului patogen în țesuturi reprezintă, de asemenea, factori de invazie. Unele enzime ajută difuzarea germenilor în țesuturi, prin permeabilizarea acestora, prin digestia substanțelor de cimentare intracelulare, și anume : hialuronidaza (streptococi, stafilococi), colagenaza (Clostridium perfringens), fibrinolizine (streptococi, stafilococi), enzime leucolitice, hemolizine etc.

Toxinogeneza. Al doilea factor esențial în capacitatea patogenă a bacteriilor este constituit de toxinele bacteriene, otrăvuri puternice, care pot să omoare, în doze foarte mici, un organism neimunizat, prin tulburarea unor funcții de importanță vitală. Cantitatea de toxină variază foarte mult de la tulpină la tulpină. Există exotoxine și endotoxine.

Exotoxinele (toxine adevărate) se separă ușor de bacteriile care le-au produs, difuzînd în mediu. Cele mai puternice sînt toxinele produse de bacilii grampozitivi, și anume : toxina difterică, toxina tetanică, toxina botulinică. Activitatea unei exotoxine se măsoară prin puterea ei de a omorî animalele sensibile, cînd este administrată pe căi convenabile.

Exotoxinele se răspîndesc pe cale limfatică, sanguină sau nervoasă. Ele pot avea o acțiune locală sau efecte la distanță. Toxinele microbiene elaborate sînt în parte fixate pe celule, în parte distruse, sub acțiunea enzimelor. Absorbția exotoxinelor se face pe celulă, în mod selectiv, potrivit afinității pentru anumite țesuturi, pe care fiecare toxină o posedă. Exotoxinele sînt produse biologice de natură coloidală, în general proteine, cu o greutate moleculară variabilă. Exotoxinele au o termorezistență variabilă de la o specie microbiană la alta. Exotoxinele sînt în general antigenice. Inoculate în mod repetat la animale, provoacă apariția în serul animalelor de anticorpi specifici, neutralizanți față de toxina respectivă. Exotoxinele, în general, intervin în procesele metabolice esențiale ale țesuturilor intoxicate, acțiunea farmacodinamică a lor fiind ușor de evidențiat, din cauza strictei lor specificități. De ex., exotoxina difterică împiedică sinteza proteinelor, la nivelul unor celule susceptibile, producînd semne de suferinţă ale miocardului, capsulelor suprarenale sau ale sistemului nervos. Exotoxina tetanică este o neurotoxină, care acţionează central, blocînd inhibiţia sinapselor, acţionînd pe gangliozizi, la nivelul plăcilor neuromotorii din muşchi, producînd semnele caracteristice tetanosului. Exotoxina botulinică, tot o neurotoxină, acţionează pe sistemul nervos vegetativ şi pe nervii cranieni, producînd ca manifestări caracteristice paraliziile.

Endotoxinele sînt legate de corpul bacterian, componente structurale ale celulelor bacteriene, puse în evidenţă la bacili gramnegativi. Ele sînt eliberate numai după moartea şi liza bacteriei. Activitatea toxică a endotoxinelor este mai slabă decît a exotoxinelor. Sînt constituite dintr-un complex de fosfolipide, polizaharide şi proteine. Endotoxinele sînt slab antigenice, deoarece numai proteina este antigenică. Astfel de toxine au fost demonstrate la bacilul dizenteric (Shiga), bacilul pestei, vibrionul holeric, Bordetella pertussis. Acţiunea farmacodinamică a endotoxinelor nu este specifică şi oricare ar fi provenienţa lor, la mamifere au acţiuni similare. Astfel, ele provoacă : febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, şoc, diaree, tulburări nervoase cu prostraţie, uneori chiar moarte. Mecanismul de acţiune nu este bine cunoscut.

Factorii de sensibilizare. Aceştia sînt substanţe microbiene corpusculare sau excretate (toxine, enzime), puternic antigenice, care pot complica boala infecţioasă, după apariţia anticorpilor, prin cuplare cu aceştia. Un microorganism, care a produs o infecţie, dacă nu a fost eliminat repede din organism, poate provoca fenomene de sensibilizare umorală sau celulară, cu condiţia întrunirii anumitor proporţii între cantitatea de antigen şi cea de anticorpi.

Complicaţiile provocate prin fenomene de sensibilizare pot surveni în : tuberculoză, bruceloză, tularemie, morvă, infecţii streptococice etc..

Reacţiile alergice reprezintă o reactivitate modificată a organismului, în urma contactului cu anumite substanţe specifice. Reacţiile alergice pot rămîne la nivelul celular sau umoral, subclinic sau se pot exterioriza prin variate manifestări, alcătuind astfel componenta alergică, în tabloul clinic al bolii infecţioase respective.

3.2. FACTORI DE PATOGENITATE ÎN INFECŢIILE VIRALE

Interrelaţia virus-organism (pătrunderea şi multiplicarea virusului în ţesuturile gazdei) este un proces complex, care se dezvoltă în trepte succesive, după modalităţi particulare, caracteristice fiecărui virus în parte.

Patogenia unei boli virale include :

— modul de pătrundere a virusului în organism ;

— sediul replicării virale şi efectul virusului asupra celulelor ;

— căile de diseminare, prin care virusul ajunge la celulele, pentru care are afinitate ;

— răspunsul gazdei la agresiunea virală, în teritoriul implicat ;

— reacţiile de apărare a organismului, imunologice şi nespecifice.

Pătrunderea virusului în organism se produce, în general, prin 3 modalităţi principale :

— depunerea virusului pe suprafața țesuturilor respective (conjunctivă, epiteliu respirator, mucoasa intestinală), direct sau prin intermediul obiectelor, alimentelor, apei contaminate etc. ;

— pătrunderea virusului prin leziuni ale pielii sau ale mucoaselor superficiale (mușcătură de animal) ;

— inocularea prin înțepături de artropode (țînțari, căpușe, în țesuturile cărora virusul se multiplică și prin înțepătură este introdus în noua gazdă) sau prin manopere medicale cu instrumentar insuficient sterilizat (seringi, ace, instrumente stomatologice etc.).

Replicarea virală. Efectele infecției virale asupra celulelor depind atît de caracteristici ale virusului, cît și de susceptibilitatea celulelor.

Capacitatea virusului de a se multiplica și de a produce leziuni, boala sau moartea gazdei diferă considerabil de la tulpină la tulpină de virus. Prin mutații succesive, virusul virulent se poate atenua sau, invers, poate să-și crească virulența.

Alterările celulare determinate de virusuri pot fi sistematizate astfel :

— Efectul citopatic constă din alterări morfologice, care se termină cu moartea celulei, prin inhibarea sintezei de ADN celular, prin eliberarea de enzime hidrolitice din lizozimi, prin alterarea membranelor celulare, precum și prin efecte toxice.

— Producerea de incluzii, formațiuni intracelulare din material nou, alcătuite prin acumulare de virioni în nucleu (adenovirusuri), în citoplasmă (virusul rabic) sau și în nucleu și în citoplasmă (virusul rujeolic), care duce la dezorganizare și distrugerea celulei.

Efectul final al interacțiunii virus-celulă depinde de raportul între gradul relativ de leziuni cu caracter degenerativ și acela al stimulării proliferării provocate în celulă.

Contactul infectant este realizat prin implantarea și multiplicarea virusului la poarta de intrare și în ganglionii limfatici regionali ; de aici, virusul difuzează spre organul către care are afinitate, în care multiplicarea virusului poate provoca leziuni celulare și în consecință manifestările specifice bolii.

Diseminarea virusului în organism și răspunsul gazdei în teritoriul implicat. Relația virus-macrofage este de importanță capitală în patogenia infecției virale. Macrofagele au un rol primordial în controlul exercitat la nivelul barierelor sînge-organ. Ele sînt prezente în sinusoidele din ficat, splină, măduvă osoasă, sinusurile ganglionilor limfatici, epiteliul respirator, cavitatea pleurală, peritoneală, în sînge și în spațiile din țesutul conjunctiv al întregului organism. Funcția de bază a macrofagului constă în încorporarea de material străin, inclusiv virusuri.

Comportamentul macrofagelor față de virusuri variază, în raport cu virusul și cu factori ai gazdei : rezistența moștenită, inducerea producției de interferon, capacitatea metabolică diferită la macrofage din sedii diferite, diferențe funcționale între macrofage etc. În final, rezultanta interacțiunii dintre virusuri și macrofage s-ar sistematiza astfel :

— încorporarea și digerarea în macrofage a virusurilor, care deci nu sînt patogene pentru gazda respectivă ;

— multiplicarea în macrofage a virusurilor, care aici sînt la adăpost de anticorpi, pot extravaza, pot depăşi bariera sînge-organ şi pot provoca boala.

Viremia primară sau cea secundară se constituie, atunci cînd producţia şi eliberarea de virus din macrofage depăşesc clearance-ul exercitat în special de macrofagele libere. Virusul în sînge poate fi liber (viremia plasmatică) sau asociat cu leucocite, limfocite şi mai ales cu monocite sau cu hematii. Viremia poate avea loc în valuri succesive.

3.3. APĂRAREA ANTIINFECŢIOASĂ A ORGANISMULUI

Organismul uman se apără prin mijloace foarte variate, faţă de agenţii infecţioşi care îl înconjură.

Apărarea antiinfecţioasă este o stare complexă, decurgînd din caracteristici acumulate de-a lungul existenţei speciei (factorii constituţionali) şi din alte caracteristici acumulate de-a lungul existenţei oricărui individ (factori dobîndiţi). Aceşti factori sînt influenţaţi de starea fiziologică a organismului şi de factorii de mediu.

Rezistenţa antiinfecţioasă înnăscută, specifică speciei animale, este capacitatea comună tuturor indivizilor unei specii de a rezista anumitor microorganisme, care sînt patogene pentru altele. De ex., specia om este rezistentă la jigodia cîinelui, la hepatita contagioasă a cîinelui etc., specia cîine este rezistentă la microbii patogeni pentru om, ca : bacilul difteric, meningococ, gonococ etc.

Această rezistenţă este concepută ca o lipsă de receptivitate impusă de stucturile chimice tisulare şi umorale şi de funcţiile metabolice instituite şi selectate filogenetic, caracteristice fiecărei specii ; ea are un înalt grad de specificitate de specie animală. Lipsa de receptivitate faţă de aceste microorganisme se poate explica prin lipsa receptorilor specifici de suprafaţă şi celulelor epiteliale pentru polii de aderenţă ai bacteriei respective, prin lipsa unor factori de creştere, a condiţiilor de cultivare convenabile.

Mecanismele determinante ale rezistenţei înnăscute de specie sînt insuficient studiate, sînt însă cele mai eficiente de care beneficiază un organism. Ele conferă tuturor indivizilor unei specii o rezistenţă practic absolută pentru o foarte largă gamă de microorganisme foarte patogene pentru alte specii.

3.3.1. REZISTENŢA ANTIINFECŢIOASĂ PRIN FACTORI NESPECIFICI

Factorii nespecifici de apărare sînt activi împotriva oricărui agent infecţios agresor ; ei nu au specificitate faţă de un anumit agent patogen, fiind activi practic împotriva oricărui microorganism, cu care organismul vine în contact. Astfel, există *factori externi,* activi la nivelul suprafeţelor, tegumentelor şi mucoaselor, şi *factori interni,* activi la nivelul ţesuturilor şi umorilor.

Factorii nespecifici externi. Aceştia sînt reprezentaţi de bariere mecanice, bariere chimice, bariere celulare şi de antagonismul bacterian.

Barierele mecanice. Integritatea anatomică a învelişului cutaneomucos reprezintă prima şi cea mai importantă barieră, care se opune agresiunii microorganismelor. Acest înveliş este impermeabil pentru majoritatea microorganismelor, reprezentînd frontiera dintre mediul intern steril şi mediul extern populat de agenţi patogeni. Orice întrerupere a acestei integrităţi anatomice (plăgi tăiate sau înţepate, arsuri etc.) permite accesul microorganismelor pînă la umori şi ţesuturi. Mucoasele, bariere mai fragile, beneficiază şi ele de aportul mucusului, care se opune progresiei agenţilor patogeni spre regiunile profunde ale cavităţilor naturale. Îndepărtarea microbilor de pe suprafeţe are loc prin variate mecanisme : descuamarea continuă a stratului cornos al epidermului, fluxul de la interior la exterior al secreţiilor glandelor anexe, măturarea de către cilii vibratili ai epiteliilor ciliate a mucusului încărcat cu microbi.

Barierele chimice. Învelişul acid cutanat (pH 3—5) normal este nociv pentru numeroase bacterii patogene (streptococ, difteric, tific). Acidul clorhidric conferă pH-ul scăzut al sucului gastric (pH 1—2), concentraţie bactericidă pentru majoritatea speciilor bacteriene, ingerate odată cu apa şi alimentele.

Lizozimul, enzimă mucolitică, specializată în liza bacteriilor, este prezent în lacrimi, salivă, mucusul nazal, acţionînd asupra bacteriilor grampozitive şi gramnegative, accelerînd liza lor şi favorizînd fagocitoza. Bila are o acţiune neutralizantă asupra toxinelor, iar lichidul prostatic are o activitate antibacteriană faţă de bacterii gramnegative.

Bariere celulare. Celulele fagocitare, prezente în mucoase, reprezintă cel mai important mecanism antiinfecţios al plămînului. Astfel, epiteliul respirator este sediul unei fagocitoze active, iar monocitele fixe din alveole înglobează toate particulele străine.

Antagonismul bacterian. Flora saprofită reprezintă pentru învelişul corpului o foarte eficientă barieră antiinfecţioasă, prin antagonismul opus germenilor, care le contaminează permanent. Prin prezenţa lor şi metabolismul lor, germenii saprofiţi împiedică colonizarea cu specii microbiene patogene. Antagonismul determină ca persistenţa germenilor patogeni, care contaminează tegumentele şi mucoasele, să fie de scurtă durată. De ex., Streptococcus salivarius, care populează mucoasa bucală, produce o substanţă bactericidă pentru meningococ şi bacilul difteric ; de asemenea, dezechilibrul florei normale a intestinului, prin administrarea nepotrivită de antibiotice, poate duce la selecţionarea de tulpini patogene de stafilococ sau de salmonele, care pot determina tulburări grave.

Factori nespecifici interni. Dacă unele microorganisme au traversat barierele de suprafaţă, ele întîlnesc în ţesuturi şi în umori alţi factori antiinfecţioşi. Eficienţa acestor factori antiinfecţioşi reiese şi din faptul că, deşi se produc numeroase soluţii de continuitate la nivelul tegumentelor şi al mucoaselor şi deşi pătrund frecvent microorganisme în ţesuturi, boala infecţioasă se instalează rar.

Factori mecanici. Ţesutul celular conjunctiv, cimentat printr-o substanţă fibroasă, alcătuită mai ales din acidul hialuronic şi colagenul, o substanță albuminoidă, limitează puterea de progresiune a microbilor în țesuturi.

Factorii umorali sînt foarte importanți în apărarea antiinfecțioasă. Astfel, puterea bactericidă a sîngelui, independentă de prezența anticorpilor, se datorește lizozimului, complementului și unor polipeptide bazice, ultimele avînd o acțiune analogă cu a antibioticelor (absorbite prin peretele bacteriilor sensibile, provoacă moartea acestora).

Complementul este un sistem compus din 11 proteine plasmatice, alcătuind cele 9 fracțiuni C_1—C_9 (prima fracțiune este un complex de 3 subunități). În mod normal, este în stare inactivă ; activarea lui este declanșată de imunoglobuline sau de substanțe bacteriene, cele 9 fracțiuni acționînd într-o anumită ordine (C_1, C_4 C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9), într-un sistem de cascadă, ducînd la distrugerea celulei microbiene. Acțiunea complementului este nespecifică, numai cea a anticorpilor fiind specifică.

Activitatea complementului duce la liza virusurilor și a celulelor infectate cu virus, a bacteriilor și a protozoarelor ; de asemenea, crește formarea de anticorpi, producerea de limfokine, anafilatoxină și de opsonine.

Complementul și properdina, factori umorali ai rezistenței naturale nespecifice, conferă sîngelui o putere bactericidă, care explică faptul că, în general, germenii patogeni nu se înmulțesc în sînge.

Interferonul reprezintă unul din importantele mijloace de apărare antiinfecțioasă nespecifică, acționînd în special în infecțiile virale, dar și față de alte microorganisme (chlamidii, rickettsii, bacterii). Glicoproteinele, care îl compun, posedă funcțiuni puternice antivirale, antiproliferative și imunoreglatoare, fiind produse în mod normal de celulele infectate cu virus sau prin acțiunea endotoxinelor bacteriene sau, artificial, prin acțiunea unor substanțe inductoare de interferon (Poli I, Poli C).

Interferonii sînt specifici de specie, acționînd în primul rînd în celulele umane și animale, în care au fost induși, dar nu sînt specifici față de un anumit virus, fiind capabili să acționeze asupra unui număr mare de virusuri.

Există 3 tipuri de interferon uman, după metoda de obținere : interferon produs de leucocite umane, interferon produs de celulele limfoblastice umane, interferon obținut din culturi de fibroblaști. În ultimii ani, s-a reușit obținerea de interferon uman în culturile de Escherichia coli, prin procedee de recombinare de ADN.

Mecanismele de acțiune a interferonilor asupra replicării virusurilor sînt deosebit de complexe. La început, ei se leagă de receptorii specifici de la suprafața celulelor, determinînd astfel sinteza unor enzime, care blochează reproducerea virală, prin inhibarea translației ARN — mesager și a transcripției ADN-viral, cu repercusiuni asupra sintezei acizilor nucleici și proteinelor proprii ale virusului. S-a evidențiat și activitatea interferonilor ca mediatori ai produselor imunologice.

Factorii celulari, reprezentați de totalitatea celulelor limfoide ale sistemului reticulohistiocitar și de celulele albe ale sîngelui, dețin proprietăți deosebite, ca : diapedeza, fagocitoza, elaborarea de enzime litice.

Microbii odată ajunși în țesuturi sau uneori preluați de sînge sau de limfă, oriunde s-ar opri, la poarta de intrare sau în țesut limfoid, sînt localizați de procesul inflamator nespecific imunologic.

Inflamația reprezintă reacția de apărare a organismului, față de alterarea produsă de înmulțirea germenilor în țesut și duce la localizarea infecției la poarta de intrare, opunîndu-se progresiei și generalizării. Procesul inflamator începe cu vasodilatație locală, aflux de sînge *(rubor)*, cu aport crescut de leucocite și urmat de transsudarea de plasmă în afara vaselor *(tumor)* și diapedeza leucocitelor prin pereții vaselor cu producere de căldură *(calor)* și durere *(dolor)* locală. Plasma aduce factori antimicrobieni umorali, iar afluxul de leucocite asigură fagocitoza. Prezența trombocitelor determină formarea unei rețele de fibrină, contribuind prin aceasta la delimitarea infecției.

Fagocitoza nespecifică imunologic este o modalitate importantă de apărare celulară a organismului, prin care aceasta reușește ca microorganismele patogene sau și alte particule străine, pătrunse în spațiile tisulare, în vasele sanguine sau în limfocite, să fie încorporate și distruse de polinuclearele neutrofile (microfage) și de mononucleare (macrofage).

Elementele celulare cu rol fagocitar sînt : celule libere (circulante) și celule fixe. Dintre celulele libere, fac parte polinuclearele neutrofile, eozinofilele și bazofilele (microfage mobile), precum și monocitele (macrofage mobile). Celulele fixe sînt reprezentate de celulele sistemului reticuloendotelial (histiocite), prezente în celulele Kupffer din ficat, ca și în splină, ganglionii limfatici, măduva osoasă, plămîn și microglia cerebrală (macrofage fixe).

Sterilizarea bacteriologică a focarului inflamator este realizată de fagocite, celule specializate în captarea, înglobarea și distrugerea intracelulară.

Primele celule, care ajung în focarul infecțios sînt polinuclearele neutrofile, care înglobează și digeră multe dintre bacterii. Ulterior, ajung în focarul infecțios macrofagele (monocitele) și fagocitează bacteriile rezistente la fagocitoză prin polinucleare și resturile celulelor distruse. Macrofagele fixe capturează bacteriile din curentul sanguin sau limfatic.

Fagocitoza propriu-zisă se petrece astfel. Bacteria este înglobată prin emitere de pseudopode, care se apropie și apoi se unesc, bacteria ajungînd astfel în citoplasma fagocitului. Digestia bacteriei se realizează de către enzime variate, emise de granulele intracitoplasmatice : fosfataze acide și alcaline, ribonuclează, lizozim. Bacteriile susceptibile la digestia enzimatică sînt dezintegrate și omorîte în 1—2 ore după ingerare.

Fagocitoza nespecifică imunologic are loc înainte de apariția anticorpilor și este eficientă în general asupra bacteriilor lipsite de factori antifagocitari. Multe dintre fagocite, mai ales microfage, sînt omorîte de tulpinile virulente, care posedă enzime leucolitice active extracelular (stafilococ auriu, streptococ piogen). Unele bacterii patogene sînt înglobate în fagocite, dar supraviețuiesc și se înmulțesc chiar în macrofage (bacilul Koch, brucelele, salmonelele, listeria).

Factorii nespecifici ai apărării antiinfecţioase sînt activi faţă de toate categoriile de microorganisme, fiind deosebit de eficienţi faţă de bacteriile cu potenţial redus de patogenitate, mai puţin eficienţi faţă de microbi foarte patogeni, care posedă factori speciali de virulenţă şi toxicitate.

3.3.2. REZISTENŢA ANTIINFECŢIOASĂ PRIN FACTORI SPECIFICI

Rezistenţa antiinfecţioasă specifică reprezintă *imunitatea* propriu-zisă, rezultată ca urmare a pătrunderii în organism a microorganismelor sau a produselor acestora, iar prin contactul cu celulele sistemului celular imunocompetent rezultă imunitatea umorală şi imunitatea mediată de celule.

Competenţa imunologică aparţine anumitor celule ale sistemului reticulohistiocitar. Astfel :

— Macrofagul celular captează antigenul, îl prelucrează, iniţiază modificările celulare, care duc la formarea anticorpilor umorali şi celulari. Tot el este efectorul final al fenomenelor imunologice mediate de celule.

— Limfocitul T, celulă diferenţiată în timus, timodependentă, proliferează sub influenţa antigenului şi devine celulă cu funcţie de anticorp, asigurînd imunitatea cu suport celular. Limfocitele din timus sînt 100% limfocite T, cele din ganglioni sînt 90% limfocite T, iar cele din splină 30% limfocite T.

— Limfocitul B, timoindependent, populează măduva osoasă, ganglionii, formaţiile limfoide intestinale şi splină ; 70% din limfocitele splenice şi 10% din limfocitele ganglionare sînt limfocite B. Din limfocitul B, se diferenţiază plasmocitul, care proliferează în contact cu antigenul, devenind principala celulă secretorie de anticorpi umorali (imunoglobuline).

Faţă de unele infecţii, imunitatea este numai umorală, iar faţă de altele este de tip celular. În multe infecţii, imunitatea se realizează printr-o cooperare între cele 2 categorii de imunitate.

Imunitatea umorală asigură apărarea antitoxică în boli produse de exotoxine şi imunitatea faţă de microorganismele cu înmulţire extracelulară. Imunitatea mediat-celulară asigură apărarea faţă de microorganismele aflate în celule (bacterii, fungi, protozoare) ; elimină şi alte microorganisme aflate în faza extracelulară (virusuri, rickettsii, chlamidii).

Imunitatea mediat-celulară asigură apărarea împotriva microorganismelor cu dezvoltarea în celule.

3.3.2.1. IMUNITATEA UMORALĂ

Imunitatea umorală este asigurată prin producerea de *anticorpi specifici,* faţă de microorganisme sau variatele lor antigene, cu care reacţionează specific. Anticorpii sînt molecule de proteine serice, sediile de recunoaştere şi cuplare cu antigenul de pe suprafaţa limfocitelor T. Anticorpii apar în organism, ca urmare a pătrunderii antigenelor variate, caracterizîndu-se prin prezenţa pe suprafaţa lor a sediilor de recunoaştere şi de cuplare specifică cu antigenul determinant. Imunitatea umorală este asigurată de imunoglobuline; 98% din aceşti anticorpi se află în fracţiunea gamma a globulinelor şi numai 2% în beta-globuline. Anticorpii iau naştere în organism, ca urmare a întîlnirii celulelor imunocompetente cu antigene.

Studiul imunoelectroforetic al imunoglobulinelor a demonstrat că există 5 clase de imunoglobuline, şi anume: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Acestea au proprietăţi fizicochimice şi biologice diferite.

Imunoglobulina G este cea mai importantă şi formează aprox. 50% din totalul globulinelor. Are o greutate moleculară de 55 000. Fiecare moleculă de IgG are 2 sedii, anticorpii putîndu-se cupla cu 1 sau 2 molecule de antigen. Fixarea IgG pe microorganisme facilitează fagocitoza acestora. În organism, IgG este prezentă în vase, ser, limfă, în lichidele interstiţiale extravasculare, în secreţiile mucoasei intestinale, respiratorii, în urină, lapte, salivă, în cantitate mică în L.C.R., în lichid de edem, ascită.

În timpul imunizării faţă de fiecare antigen, IgG apare mereu după IgM, dar apoi creşte rapid, concomitent cu scăderea producţiei de IgM. Datorită greutăţii moleculare mici, IgG traversează placenta, anticorpii transplacentari asigurînd imunitatea sugarului în primele luni de viaţă, pe o durată limitată (3—5 luni) şi numai faţă de antigenele cu care mama a fost în contact.

IgG sînt adaptate mai ales pentru neutralizarea exotoxinelor şi a virusurilor şi au un rol important de a potenţa fagocitoza.

Imunoglobulina M formează aprox. 5—10% din totalul imunoglobulinelor. Are greutate moleculară de 900 000. IgM este primul tip de anticorpi, care apar în cazul unei infecţii, producţia scăzînd repede. Prin această particularitate, IgM reprezintă un marker de infecţie recentă, important pentru diagnostic.

IgM are o intensă activitate protectoare antimicrobiană, fără a avea capacitate de neutralizare a toxinelor. IgM are proprietăţi bactericide şi pe bacilii gramnegativi. IgM nu străbate bariera placentară, ceea ce explică marea receptivitate a sugarilor faţă de infecţiile cu bacili gramnegativi.

Imunoglobulina A formează 15—20% din imunoglobuline. IgA este prezentă în organism sub 2 forme: IgA serică şi IgA secretoare. În ser, IgA este prezent sub formă IgA seric, în cantităţi mult mai mici decît IgG şi IgM. IgA secretoare este prezentă în lichidele secretate: salivă, lacrimi, secreţie nazală şi trahcobronşică sau gastrică, intestin, bilă, colostru, lapte, urină. În aceste locuri, IgA este prezentă în cantităţi mai mari decît IgG şi IgM. IgA secretoare are un rol important în protecţia mucoaselor (mai ales respiratorie şi intestinală), împotriva infecţiilor virale şi bacteriene. IgA nu are capacitate de neutralizare a toxinelor şi nu trece prin placentă. Deficienţa în IgA predispune la infecţii repetate respiratorii şi intestinale.

Imunoglobulina D este prezentă inconstant în ser şi nu i s-a descris pînă acum o funcţie bine definită.

Imunoglobulina E este indusă de antigenii parazitari şi unele bacterii. De asemenea, este prezentă în serul bolnavilor cu afecţiuni anafilactice. Nu este încă bine cunoscut rolul IgE în apărarea antiinfecțioasă. Creșterea concentrației este prezentă în infestări cu helminți și față de unele antigene bacteriene.

Formarea anticorpilor și variația lor cu vîrsta. Dinamica corpilor umorali diferă, după cum organismul ia contact pentru prima dată cu antigenul (răspuns de tip primar) sau contactul este secundar repetat (răspuns de tip secundar sau anamnestic).

Răspunsul de tip *primar* apare după un prim contact cu un antigen (primoinfecție sau primovaccinare), după aprox. 7—10 zile, timp necesar anticorpogenezei. După această perioadă, titrul anticorpilor crește cantitativ, atingînd într-o săptămînă maximum ; apoi, cantitatea de anticorpi persistă în platou încă 2—3 săptămîni, după care titrul începe să scadă. Primii anticorpi care apar sînt IgM, aceștia persistînd 1 lună. La un stimul antigenic puternic, încep să apară și IgG, cu o creștere lentă, dar cu o durată mare de persistență în organism.

Răspunsul de tip *secundar* se produce atunci cînd organismul ia din nou contact cu același antigen ; de această dată, răspunsul în formarea de anticorpi este mai rapid (1—3 zile) și titrul maxim este atins în 4—7 zile, mult mai mare decît în situația răspunsului primar. Acest efect de rapel poate să apară și în situația cînd al doilea stimul antigenic pătrunde în organism după perioade mai lungi, chiar de ani de zile. Obținerea efectelor de tip secundar este foarte importantă în vaccinări.

Cantitatea de anticorpi variază cu vîrsta. La naștere, imunoglobulinele serice sînt reprezentate predominant de IgG (85—90%), majoritatea provenind de la mamă ; acestea scad lent, fiind treptat înlocuite cu IgG, sintetizate de organismul propriu al copilului. Nivelul de IgM la naștere este aprox. 10% din cel al adultului. După naștere, ca urmare a expunerii la diverse antigene, nivelul IgM crește treptat, ajungînd la nivelul normal al adultului, la vîrsta de 6—9 luni. Nivelul de IgG din ser crește mai lent. Sinteza IgG începe la vîrsta de 3 luni și crește treptat, ajungînd la valorile de la adult la vîrsta de 1—2 ani.

IgA încep să fie sintetizate la nou-născut în a 3-a săptămînă de viață, cu o creștere lentă a titrului. La vîrsta de 2—3 ani, copilul deține $^3/_4$ din cantitatea necesară de IgA.

3.3.2.2. IMUNITATEA MEDIATĂ DE CELULE

Imunitatea mediată de celule, ca modalitate de rezistență antiinfecțioasă, a fost recunoscută mai tîrziu decît imunitatea umorală. Ea a fost recunoscută ca urmare a existenței unei rezistențe specifice, în unele infecții, fără ca această rezistență să poată fi dovedită umoral.

Imunitatea celulară își are suportul în *limfocitele T*, dependente de timus, specific sensibilizate, specificare care constă în prezența pe suprafața lor a sediilor de recunoaștere și de cuplare cu antigenul, sedii similare celor prezente pe molecula de imunoglobulină.

Limfocitele T, după funcțiile care le îndeplinesc, se împart astfel :

— limfocite T-mediatori (limfocite cu memorie, secretoare de limfokine și limfocite T-supresoare) ;

— limfocite T-efectori (limfocite T ucigașe) ;

— limfocite T-cooperante (limfocite T helper), care stimulează limfocitele B, în reglarea sintezei de imunoglobuline.

Răspunsul imun celular primar se traduce prin informarea antigenică a limfocitelor T, cu sedii de recunoaștere pentru antigen, urmată de proliferarea acestora în decurs de 6—7 zile și mobilizarea lor la sediile unde se află antigenele ; ele se adaptează procesului inflamator nespecific, deja inițiat de polinucleare și mononucleare activate, și acționează direct sau prin intermediul limfokinelor.

Răspunsul imun celular secundar se datorează acțiunii limfocitelor T cu memorie și se traduce prin mobilizarea lor mult mai rapidă la locul de pătrundere al aceluiași antigen, ele sosind mai rapid în acest loc decît polinuclearele. Contactul dintre limfocitul T cu antigenul reprezintă debutul etapei specifice a fenomenului de eliminare a antigenului. Acest contact produce : în primul rînd, transformarea blastică cu proliferare activă a limfocitelor T supresoare cu memorie și, în al doilea rînd, eliberarea de limfokine, mediatori chimici cu activități variate asupra macrofagului, a limfocitelor nesensibilizate și, în final, asupra celulei-țintă (antigenul care a declanșat formarea lor).

Toate aceste activități au ca efect, fie eliminarea rapidă din organism a antigenului străin (imunitate mediată de celule), fie formarea de infiltrate mari monocitare cu evoluție variabilă ca intensitate și nocivitate (fenomene imunopatologice mediate de celule).

3.3.2.3. MECANISMUL DE PRODUCERE A REZISTENȚEI SPECIFICE

Imunitatea antiinfecțioasă, instalată ca urmare a pătrunderii în organism a unui agent patogen, conferă organismului o protecție specifică împotriva reinfecției cu același microorganism. Reacțiile de răspuns imun includ însă și fenomene nocive, care fac parte din tabloul clinic al bolii respective și care pot altera rezistența organismului.

Răspunsul imun în infecție depinde și de caracteristicile patogenice ale microorganismului invadant. De ex., o bacterie toxigenă va produce dominant anticorpi antitoxici, iar o bacterie piogenă produce anticorpi aglutinanți și intensifică procesele de fagocitoză. Microorganismele cu dezvoltare intracelulară dezvoltă și o stare de sensibilizare celulară ; alte microorganisme, mai ales virusurile, pot determina o anergie postinfecțioasă.

Procesul infecțios reprezintă, de fapt, suma efectelor rezultate din conflictul gazdă (organism) — microorganismul parazit.

În *infecțiile virale*, răspunsul imun poate prezenta aspecte variate, determinate atît de caracterele antigenelor virale, cît și de echipamentul celular (macrofag, limfocit T, limfocit B) și umoral (anticorpi, complement, interferon, leukine), puse în joc de organism.

O particularitate este aceea că virusurile se multiplică numai strict intracelular. Celulele infectate cu virus poartă produsele imunogene ale virionilor nou-formați. Există mai multe căi de invazie virală, care duc la reacție imună locală și regională, prin intermediul ganglionilor limfatici corespunzători.

Mixovirusurile și adenovirusurile afectează căile respiratorii superioare și ganglionii limfatici aferenți, enterovirusurile afectează foliculii limfatici intestinali și ganglionii mezenterici. Calea cutanată este folosită în infecția cu virus vaccinal, herpetic, iar mucoasa conjunctivală de adenovirusuri ; transplacentar, pot realiza infecții virusul rubeolic și virusul citomegalic. Calea mucoaselor respiratorii superioare este abordată de virusul rujeolic, varicelic, variolic.

Rolul anticorpilor, în răspunsul imun antiviral, este eficace numai în cazul anumitor infecții determinate de virusuri (enterovirusuri, arbovirusuri etc.). Protecția prin anticorpi este rezultatul neutralizării particulei virale, care nu se mai poate fixa pe receptorii celulari, astfel încît infecția nu mai apare. Neutralizarea virusului mai poate fi realizată prin acțiunea combinată a anticorpilor și a complementului, proces în care intervin mai multe mecanisme, și anume : formarea de complexe anticorp-virion (stabilizate prin fixarea complementului) ; liza învelișului viral și intensificarea fagocitării complexelor de către polinucleare.

Rolul anticorpilor IgA la nivelul mucoaselor, în prevenirea implantării virusurilor în mucoasa intestinală și diseminarea lor în țesuturile adiacente, este destul de redus.

Rolul imunității mediate de celule este bine precizat în infecțiile virale. Astfel, copiii cu agammaglobulinemie, care prin lipsa de anticorpi fac infecții bacteriene repetate, reacționează normal la virusul hepatitei virale sau al rujeolei.

În esență, particula virală infectantă este purtată de macrofag și prezentată limfocitului T, care — pe de o parte — cooperează cu limfocitul B, stimulînd producerea de anticorpi specifici neutralizanți, iar — pe de altă parte — produce imunitate mediată de celule. Celula T sensibilizată activează monocitele, și împreună cu acestea secretă interferon. Citoliza este rezultatul fie al acțiunii limfocitului T citotoxic, fie al anticorpilor, care în colaborare cu sistemul complement și cu fagocitele sau cu celulele T-ucigașe (killer) acționează asupra celulelor-țintă (agresoare), învelite în anticorpi antivirali.

În *infecțiile bacteriene*, procesul imun are unele caracteristici particulare, în funcție de proprietățile specifice ale agentului infecțios. Bacteriile piogene, unde conflictul cu organismul este dominant inflamator, rămîn de obicei cantonate local, producînd un focar infecțios localizat, generat de intervenția fagocitelor. Alte bacterii (bacilul difteric, tetanic, clostridiile, streptococul) rămîn localizate la poarta de intrare și acționează asupra întregului organism prin toxine. Anticorpii antitoxici pot neutraliza toxina circulantă. Imunitatea mediată de celule nu are importanță deosebită în acest gen de infecții.

În infecțiile cu bacili gramnegativi, antigenul reprezentat de endotoxină este timus-independent și poate stimula direct limfocitele B, transformîndu-le în celule producătoare de anticorpi, titrul anticorpilor crescînd rapid.

Imunitatea mediată de celule se dezvoltă, în mod predominant, în infecțiile cu bacili facultativ intracelulari (bacilul tuberculos, bacilul brucelos, listeria etc.), unde rezistența este efectivă, prin intermediul macrofagelor stimulate prin mecanism de hipersensibilitate întîrziată.

Rezistența bacteriană mediată de celule se materializează printr-o recrutare de macrofage la locul infecției și prin eliberarea de mediatori chimici de către limfocitul T. În contact cu limfokinele, macrofagul manifestă o capacitate bactericidă crescută față de bacteriile intramacrofagice. Activarea macrofagelor prin celule T specifice de specie coincide și cu creșterea răspunsului umoral specific.

Mecanismele declanșate de contactul cu antigenul și care conferă protecție antiinfecțioasă variază de la infecție la infecție. Astfel :

— în unele boli infecțioase, protecția este conferită numai prin imunoglobuline, deci imunitate umorală (tetanos, difterie) ;

— în alte infecții, protecția este conferită numai prin mecanism celular (tuberculoză) ;

— în cele mai multe, imunitatea se realizează prin cooperarea mecanismelor umorale și celulare, cu activarea factorilor nespecifici ai apărării.

3.3.2.4. MODALITĂȚI DE REALIZARE A IMUNITĂȚII SPECIFICE

Imunitatea specifică se poate obține *natural* sau *artificial.*

Imunitatea specifică *naturală* poate fi obținută prin 2 modalități : ca urmare a dezvoltării în organismul uman a procesului infecțios și prin rezistența transmisă transplacentar.

Imunitatea naturală dobîndită prin infecție apare în organismul uman, prin dezvoltarea infecției cu variate microorganisme. Imunitatea poate să apară atît după infecții manifestate clinic, cît și după infecții inaparente clinic sau cu evoluție subclinică. Aceasta este situația, în general, în cazul bolilor ciclice bacteriene sau virale, caracterizate și prin apariția unei imunități puternice. Astfel, după rujeolă, varicelă, rubeolă, oreion, poliomielită, tuse convulsivă, febră tifoidă, apare în organismul respectiv o imunitate puternică și de durată. În alte boli infecțioase (gripă, infecția stafilococică, infecția pneumococică, scarlatină etc.), imunitatea este slabă și de scurtă durată, boala putîndu-se repeta în cursul vieții.

Imunitatea naturală dobîndită prin infecții este o imunitate activă, deoarece ia naștere prin contactul activ dintre microorganism și sistemul imunitar al organismului uman.

Imunitatea naturală dobîndită transplacentar este o modalitate naturală de dobîndire a imunității, dar pasivă, deoarece sistemul celular imunocompetent al copilului nu intervine. Copilul primește transplacentar anticorpi gata formați de la mamă. Copilul beneficiază de această imunitate în primele luni după naștere, imunitatea fiind determinată de IgG materne, singurele capabile să traverseze placenta. În perioada persistenței lor, timp de 7—8 luni, copilul este dotat cu imunitate de tip umoral, determinată de prezența IgG.

Copilul beneficiază de această imunitate în perioada în care sistemul său celular imunocompetent nu este încă format și pe deplin maturat.

Imunitatea specifică dobîndită *artificial* poate fi activă și pasivă.

Imunitatea activă dobîndită artificial se realizează prin vaccinare, metodă folosită pentru obținerea rezistenței specifice, față de infecțiile cu o morbiditate mare și este în marea majoritate a cazurilor utilizată profilactic. Fiecare vaccin asigură imunizarea activă împotriva agenților etiologici din care este format și prin aplicare lărgește spectrul de apărare antiinfecțioasă și crește capacitatea de apărare în general, fiecare antigen fiind un helper imunologic pentru imunitatea mediată de celule.

Vaccinările stimulează o mai grabnică maturare a sistemului celular imunocompetent, ceea ce justifică începerea cît mai precoce după naștere a vaccinării sugarilor.

Vaccinările aplicate astăzi în practica medicală și-au demonstrat eficacitatea profilactică în multe din bolile severe ale copilăriei, care pînă nu de mult produceau un mare procent de mortalitate și sechelaritate.

Doza și ritmul vaccinărilor sînt stabilite de așa manieră, încît să se obțină o cît mai eficientă stimulare a sistemului celular imunocompetent.

Vaccinurile utilizate variază de la un microorganism la altul, în raport cu factorii dominanți ai patogenității fiecăruia. Astfel, în prevenirea bolilor produse de exotoxine (difterie, tetanos) se folosesc anatoxine (toxine detoxifiate), care au o mare putere imunizantă.

În prevenirea bolilor produse de antigene cu virulență mare, se folosesc vaccinurile corpusculare (vaccin antitific, antipertussis).

În prevenirea bolilor produse de virusuri, sînt utilizate tulpini de virusuri vii atenuate (rujeolă, rubeolă, oreion, poliomielită) sau de virusuri omorîte (rabie).

Imunitatea artificială pasivă se obține prin administrarea serurilor imune specifice de cal sau a imunoglobulinelor specifice umane.

Serurile imune specifice sînt preparate prin hiperimunizarea cailor și conțin anticorpi specifici, care persistă în organism 2—3 săptămîni. Ele sînt utilizate profilactic (ser antitetanic, ser antirabic), în iminență de îmbolnăvire, ca urmare a unui contact infecțios, sau terapeutic, pentru neutralizarea toxinelor în bolile infecțioase determinate de microorganisme, în care mecanismul principal al bolii este realizat de toxine (difterie, tetanos, gangrena gazoasă, botulism).

Imunoglobulinele umane conțin gamma-globuline și sînt preparate din sînge uman. Imunoglobulinele umane aduc un aport pasiv de anticorpi și sînt utilizate în profilaxia, ca și în terapia unor boli, mai ales virale (rujeolă, hepatită virală acută, poliomielită, oreion etc.).

3.4. DINAMICA PROCESULUI INFECȚIOS

Procesul infecțios este elementul de bază în determinarea bolilor infecțioase.

3.4.1. POARTA DE INTRARE

Pentru realizarea infecției, microorganismele trebuie să pătrund în organism printr-un anumit loc, denumit *poarta de intrare*.

Poarta de intrare variază, în raport cu microorganismul. Astfe mucoasa respiratorie este poarta de intrare pentru virusurile respiratorii (gripale, paragripale, adenovirusuri), pentru agentul tusei convulsive, pentru virusurile rujeolei, rubeolei, varicelei etc. Mucoasa digestivă constituie poarta de intrare pentru infecţiile cu enterovirusuri (polio, Coxsackie, ECHO), pentru virusul hepatitei A, pentru enterobacterii (salmonele, dizenterici, colibacil, vibrionul holeric etc.). Inocularea în sînge reprezintă poarta de intrare pentru virusul hepatitei virale B, pentru malarie etc. Alte microorganisme pătrund prin tegumente sau prin mucoase, direct prin înţepătură (rickettsioze, arbovirusuri) sau prin muşcături de animale (virusul rabic).

Unele microorganisme utilizează mai multe porţi de intrare. Bacilul cărbunos poate intra printr-o soluţie de continuitate a tegumentelor, dar şi pe cale respiratorie, ca şi pe cale digestivă ; la fel, bacilul tuberculozei, stafilococul, streptococul etc.

Odată pătruns prin poarta de intrare, microorganismul se înmulţeşte la acest nivel, putînd determina următoarele aspecte :

— înmulţirea la poarta de intrare nu produce nici un fenomen vizibil macroscopic (rujeolă, varicelă, pertussis, tifos exantematic, rabie);

— apariţia unei reacţii inflamatorii la locul pătrunderii, uneori chiar cu caracter necrotic (sifilis, febră butonoasă) ;

— tot procesul infecţios se desfăşoară numai la poarta de intrare, un focar septic local, rămînînd singura manifestare clinică (furuncul, cărbune cutanat etc.).

În raport cu proprietăţile invazive, microorganismul poate depăşi bariera de apărare locală şi uneori poate pătrunde în circulaţia sanguină sau limfatică, răspîndindu-se în întregul organism.

3.4.2. RĂSPÎNDIREA MICROORGANISMELOR PATOGENE ÎN ORGANISM

Răspîndirea microorganismelor, de la poarta de intrare, se poate realiza prin mai multe modalităţi şi cu diverse grade de gravitate :

— *Extindere regională.* Microorganismul, înmulţindu-se la poarta de intrare, se propagă prin vasele limfatice către ganglionii limfatici regionali, determinînd un proces infecţios al vaselor limfatice (limfangită) şi al ganglionilor (adenită acută). Aşa se petrec lucrurile în infecţia stafilococică cutanată, în pustula malignă, în tularemie etc. Această infecţie regională se poate opri la acest nivel sau poate fi numai o etapă către o infecţie generală prin diseminare sanguină.

— *Diseminarea sanguină* poate să apară ca urmare a procesului de extindere regională, cînd microorganismele depăşesc bariera ganglionară şi prin circulaţia limfatică ajung în circulaţia sanguină (febra tifoidă, septicemia stafilococică, septicemia cu bacili gramnegativi, septicemia cărbunoasă, meningitele purulente etc.).

Diseminarea sanguină este o cale obişnuită de generalizare a microorganismelor patogene la copil, atît în ceea ce priveşte bacteriile (bacteriemie, septicemie), cît şi al virusurilor (viremie). După pătrunderea în circulaţia sanguină, microorganismele se îndreaptă de regulă către organele pentru care au tropism. De obicei, organele pentru care microorganismele au afinitate sînt constante, în cursul aceleiaşi infecţii, fiind determinări caracteristice cu modificări biologice şi clinice pentru infecţia respectivă. Exemple sînt numeroase, atît în cazul infecţiilor produse de bacterii (streptococ, stafilococ, pneumococ, salmonele etc.), cît și în infecțiile produse de virusuri (rujeolă, rubeolă, varicelă, oreion etc.).

În alte situații, agentul etiologic nu pătrunde niciodată în circulație, ci rămîne cantonat la poarta de intrare, unde se înmulțește și produce o toxină puternică (exotoxină), care pătrunde în circulație și difuzează către organele, pentru care are afinitate. Acesta este mecanismul patogenic în difterie și în tetanos.

— *Diseminare pe cale nervoasă.* Pe această cale, virusul străbate țesutul nervos din aproape în aproape, ajungînd la formațiile din sistemul nervos, pentru care are afinitate și către care același virus se îndreaptă de regulă și produce leziuni caracteristice (virusul rabic către encefal, virusul poliomielitic către coarnele anterioare ale măduvei spinării).

În tendința de diseminare a microorganismelor sau a toxinelor lor în organism, acesta acționează la diverse niveluri, în scopul de a limita diseminarea. Barierele interpuse de organism sînt : procesul inflamator local, apărarea la nivelul sistemului reticuloendotelial (mai ales limfatic) și apărarea la nivelul sîngelui (fagocitoză și apărare umorală).

3.5. REZULTATELE INFECȚIEI

În cadrul procesului infecțios, modificările biologice și clinice sînt determinate de rezultanta conflictului dintre microorganismul, cu calitățile lui de patogenitate, și organismul copilului, cu variatele posibilități de rezistență (nespecifice, genetice, dobîndite) și cu reactivitatea lui particulară, în funcție de factorii geografici, climatici, sociali și economici ai mediului extern.

În funcție de acești factori, după cum va domina mai mult capacitatea agresivă a microorganismului sau mijloacele de apărare a organismului copilului, vor rezulta manifestări clinice variate, mergînd de la boala infecțioasă cea mai gravă pînă la formele cele mai ușoare (infecție inaparentă sau stare de purtător).

Același microorganism, de ex. streptococul beta-hemolitic, poate determina într-un focar epidemic, la diferiți copii : stare de purtător sănătos, angină streptococică (eritematoasă, pultacee sau pseudomembranoasă), scarlatină formă comună sau scarlatină cu complicații septice variate, pînă la septicemia streptococică.

3.5.1. STAREA DE PURTĂTOR DE GERMENI

Purtători de germeni pot fi convalescenții de boală infecțioasă sau persoane sănătoase, care adăpostesc și elimină germeni patogeni, în mod continuu sau intermitent.

Starea de purtător se poate dobîndi *activ,* în urma trecerii printr-o boală infecțioasă de orice formă (clinic manifestă, subclinică sau inaparentă), dar și *pasiv,* prin simplul tranzit al germenilor prin organismul purtător. Există purtători de scurtă durată și purtători de lungă durată.

Purtători de scurtă durată sînt, în primul rînd, cei proveniţi din foştii bolnavi recenţi, care continuă să elimine în convalescenţă germeni patogeni încă 3—6 luni, apoi puntătorii pasivi, ocazionali sau temporari, pentru care durata eliminării variază de la cîteva zile, la cîteva săptămîni.

Purtători de lungă durată sînt persoanele care pot elimina germeni patogeni o perioadă mai lungă de 6 luni de la încetarea bolii. O parte din aceştia se negativează de obicei în 1 an, dar alţii (purtători cronici) pot rămîne purtători mulţi ani sau chiar toată viaţa. La aceştia, eliminarea se poate face în mod continuu sau intermitent.

În organismul purtătorului de germeni, se produce o multiplicare locală a germenilor, de obicei la poarta de intrare a germenului respectiv. Germenii nu mai produc reacţii locale sau acestea sînt reduse şi fără repercusiuni asupra stării generale, fără semne clinice. Totuşi, uneori, există manifestări clinice discrete (amigdalite cronice, colită discretă etc.). De aici, şi denumirea de purtători „aparent sănătoşi“, deoarece modificările histologice existente exprimă un proces inflamator local, la nivelul căruia se produce o multiplicare a germenilor şi care întreţin astfel un timp variabil, dar îndelungat, starea de purtători de germeni. Această noţiune este importantă, deoarece în cazul infecţiilor bacteriene, tratarea acestor stări patologice locale, prin antibiotice sau prin intervenţii chirurgicale, constituie singura condiţie eficace pentru suprimarea stării de purtător. Aceste persoane considerate sănătoase sînt descoperite întîmplător prin examene bacteriologice sau virusologice (purtători de streptococ beta-hemolitic, de meningococ, de bacili difterici, de virus poliomielitic sau de virusul hepatitei B etc.).

Importanţa epidemiologică a purtătorilor sănătoşi este foarte mare, deoarece ei trec de multe ori neobservaţi şi pot fi izvoare importante de infecţie, putînd declanşa atît îmbolnăviri izolate, cît şi izbucniri epidemice.

3.5.2. INFECŢIA INAPARENTĂ

Infecţia inaparentă se desfăşoară asimptomatic. Lipsa manifestărilor clinice de boală, ca şi lipsa tulburărilor funcţionale umorale sau organice, este determinată fie de însuşirile patogenice reduse ale agentului infecţios, fie de rezistenţa crescută a organismului.

Infecţia inaparentă poate fi decelată numai prin mijloace de laborator, care pot evidenţia agentul patogen (bacterie, virus) sau modificările imunologice specifice.

În unele infecţii, formele inaparente sînt frecvente. Astfel, în infecţia poliomielitică, din copiii infectaţi cu acest virus, numai 0,5% fac boala clinică, iar restul fac forme inaparente, cu imunizare consecutivă. La fel şi în alte infecţii (rubeola, hepatita acută virală, difteria etc.), frecvenţa infecţiilor inaparente este mare, ducînd la instalarea imunităţii.

Importanţa infecţiilor inaparente este imensă, deoarece ele realizează imunizarea ocultă faţă de boala respectivă.

3.5.3. INFECŢIA SUBCLINICĂ

Infecţia subclinică evoluează fără expresie clinică evidentă, dar există leziuni organice şi tulburări funcţionale, decelabile prin examene de laborator.

Infecţia subclinică poate fi urmată de complicaţii sau de cronicizare, ca şi infecţia clinică evidentă, aceasta reprezentînd de fapt pericolul real al acestei forme subclinice. În infecţiile subclinice, diagnosticul este mai dificil. De obicei, diagnosticul se pune accidental, cu ocazia unor explorări funcţionale sau a unor studii epidemiologice, dar mai ales prin sechelele pe care le lasă. Infecţii subclinice sînt întîlnite mai ales în infecţia streptococică, care poate evolua asimptomatic şi, în lipsa tratamentului specific, poate determina apariţia bolii poststreptococice (reumatism articular acut, glomerulonefrită acută). De asemenea, forma anicterică de hepatită acută virală, rareori diagnosticată, poate duce la hepatită cronică sau la ciroză.

Epidemiologic, infecţiile subclinice au o importanţă mare, deoarece pot genera apariţia altor cazuri şi chiar epidemii.

Infecţia subclinică se poate totuşi diagnostica, în stadiul infraclinic, prin teste de laborator biochimice, histologice şi umorale, efectuate printre contacţii de boli infecţioase, mai ales în colectivităţi.

3.5.4. INFECŢIA LATENTĂ

În infecţia latentă, se stabileşte un echilibru biologic între agentul infecţios şi organismul copilului, cu toleranţă imunologică, temporară sau uneori definitivă. În infecţia latentă, agentul patogen pătrunde în organism şi rămîne cantonat la poarta de intrare sau în ganglionii limfatici sau în alte organe la distanţă, unde persistă timp îndelungat în stare vie, ani sau toată viaţa, fără ca prezenţa lui să poată fi detectată prin mijloace clinice. Infecţia latentă este deci o infecţie asimptomatică, care poate deveni o infecţie evidentă clinic, după un timp variabil, dacă intervin anumiţi factori favorizanţi, externi sau interni, care rup echilibrul între microorganism şi macroorganism. Se poate manifesta sub diverse aspecte. Astfel, sporii bacililor tetanici pot fi conservaţi în cicatricele unor plăgi vechi, iar cu ocazia apariţiei unor condiţii favorizante (traumatism, intervenţie chirurgicală), se pot transforma în forme vegetative, se multiplică şi pot declanşa tetanosul. Şi infecţiile cu incubaţie lungă, de luni sau ani (malarie, amibiază) realizează infecţii latente.

În alte cazuri, infecţiile latente se manifestă sub forma unor puseuri periodice de manifestări clinice, adevărate recidive, declanşate în anumite condiţii (de ex., infecţia herpetică, tuberculoza, bruceloza etc.).

O modalitate particulară de manifestare a infecţiei latente este şi infecţia virală lentă. Caracteristică copilăriei este, din acest punct de vedere, panencefalita sclerozantă subacută, boală atribuită unei infecţii persistente şi lent evolutive, determinată de virusul rujeolic (sau poate şi de alte virusuri), care urmează o dezvoltare particulară, aberantă, probabil din cauza unei defecţiuni imunologice, care permite o multiplicare lentă a virusului. Boala apare după 2—5 ani de la rujeola clinică.

3.5.5. BOALA INFECȚIOASĂ CLINIC MANIFESTĂ

Boala infecțioasă prezintă manifestări clinice obiective și subiective. În raport cu capacitatea de apărare a organismului, boala infecțioasă clinică poate fi limitată sau se generalizează, trecînd de la infecția locală, la infecția regională, pînă la infecția generală. Aceste manifestări clinice nu sînt decît etape succesive de gravitate, care pot fi oprite de forțele de apărare ale organismului la prima etapă sau — în lipsa acestora — pot trece în etapa a II-a sau a III-a. Fiecare etapă inferioară precedă pe cea următoare.

3.5.5.1. INFECȚIA LOCALĂ

Infecția locală este caracterizată de cantonarea și multiplicarea agentului patogen la poarta de intrare și în vecinătatea ei. Se produc astfel infecții localizate (abces, flegmon stafilococic, pustulă malignă, furuncul, uretrită gonococică), cu manifestări clinice dominante la poarta de intrare, care pot fi însă urmate de manifestări clinice generale (febră). Infecția locală apare, de obicei, la scurt timp după pătrunderea microorganismului patogen, în raport cu viteza de înmulțire a acestuia și cu puterea de apărare a organismului. Evoluția infecției locale este variabilă. Ea se poate vindeca într-un timp mai scurt sau mai lung, în raport cu rezistența organismului, se poate croniciza sau, în cazul unei rezistențe scăzute, poate trece în etapele superioare de infecție regională sau generală.

Infecția de focar este o formă particulară de manifestare a infecției locale, cu fenomene locale minime, dar cu răsunet general puternic (febră, afectarea stării generale, dureri articulare etc.). Acestea sînt manifestări toxicoseptice, ca răspuns la agresiunea microorganismului, care evoluează pe un teren sensibilizat la infecția respectivă.

Infecția de focar este localizată, de obicei, la urechea medie (mastoide), sinusuri, amigdale, dinți, colecist ; răspunsul la distanță poate fi foarte important, determinînd septicemii, reumatism articular, glomerulonefrită difuză acută. Infecția de focar, cu manifestările clinice locale sau generale nu cedează decît după suprimarea focarului, prin sterilizare cu antibiotice sau prin extirpare chirurgicală.

3.5.5.2. INFECȚIA REGIONALĂ

Fenomenele infecțioase depășesc aici poarta de intrare și cuprind ganglionii limfatici regionali și vasele limfatice respective, determinînd adenoflegmoane sau limfadenite. Aceasta este situația în procesele infecțioase cutanate determinate de piogeni, infecția tuberculoasă, forma ganglionară a tularemiei, precum și limfogranulomatoza benignă. În cazul lipsei de apărare a organismului, poate fi urmată de o generalizare a infecției (septicemie).

3.5.5.3. BOALA INFECȚIOASĂ GENERALĂ

Boala infecțioasă generală este determinată de microorganismele, care după înfrîngerea barierelor locale și regionale pătrund în circulație și prin aceasta diseminează și se localizează în organele sau țesuturile pentru care germenii au afinitate. În general, fiecare microorganism are afinitate pentru anumite organe, caracteristice fiecărei infecții.

Boala infecțioasă sistemică evoluează sub două forme, distincte între ele din multe puncte de vedere, și anume : *boala infecțioasă ciclică* și *septicemia*.

3.5.5.3.1. BOALA INFECȚIOASĂ CICLICĂ

Boala infecțioasă ciclică este modalitatea cea mai frecventă de evoluție a bolilor infecțioase. Se caracterizează printr-o evoluție regulată, previzibilă, atît în ceea ce privește fenomenele clinice, cît și cele imunologice și anatomopatologice, evoluția făcîndu-se în mai multe etape, care se succed, relativ regulat, cu o durată limitată și mereu aceeași, și anume : perioada de incubație, perioada de invazie, perioada de stare, perioada de declin și perioada de convalescență. Boala infecțioasă ciclică, atunci cînd evoluează spre vindecare, este urmată de o stare de imunitate solidă și durabilă, care menține organismul copilului rezistent la boala respectivă pentru toată viața.

Cele mai multe din bolile infecțioase ale copilăriei (rujeola, rubeola, varicela, oreionul, febra tifoidă, tusea convulsivă, poliomielita etc.) realizează boala infecțioasă ciclică.

Evoluția către o boală infecțioasă ciclică nu este determinată numai de pătrunderea unui mare număr de microorganisme, fiind suficientă uneori o cantitate mică de germeni pentru declanșarea infecției.

Perioada de incubație se scurge de la pătrunderea agentului patogen în organism, pînă la apariția primelor semne de boală, fiind asimptomatică.

În timpul incubației, agentul patogen se multiplică, elaborează toxine și alți factori de patogenitate, determină leziuni organice și tisulare caracteristice, iar organismul respectiv începe lupta de apărare, apar primele modificări biochimice, anatomice, funcționale și umorale.

Durata incubației este aproape mereu aceeași pentru o anumită boală infecțioasă, ceea ce servește pentru diagnosticul pozitiv al unor cazuri de boli infecțioase apărute în colectivități printre contacți, dînd și posibilitatea de stabilire corespunzătoare a unei carantine.

Incubația variază de la o boală la alta, iar în cadrul aceleiași boli variază între anumite limite. După durata incubației, bolile infecțioase sînt împărțite astfel : boli cu incubație scurtă de 1—7 zile (scarlatina, gripa, difteria, dizenteria, toxiinfecțiile alimentare, adenoviroze, holera etc.), boli cu incubație medie, în medie de 14 zile (tusea convulsivă, febra tifoidă, tifosul exantematic, rujeola etc.), boli cu incubație lungă, în medie de 3 săptămîni (varicela, rubeola, oreion, hepatita virală de tip A etc.), boli cu incubație foarte lungă (rabia, hepatita virală de tip B etc.).

Durata obișnuită a incubației într-o boală infecțioasă poate fi prelungită, uneori, dacă se face profilaxie cu gammaglobulină (de ex. în rujeolă).

Uneori, durata incubaţiei este un indicator preţios de prognostic (de ex., în tetanos, o incubaţie scurtă de 4—6 zile, indică o evoluţie foarte severă).

Perioada de invazie se scurge de la apariţia primelor semne de boală pînă la apariţia semnelor caracteristice perioadei de stare. Aceasta mai poartă denumiri diferenţiate, în raport cu semnul major al perioadei de stare : perioada preeruptivă (în bolile eruptive), perioada preicterică (în hepatita virală), perioada preparalitică (în poliomielită).

Durata perioadei de invazie este caracteristică în unele boli infecţioase (în scarlatină, 12—36 ore ; în rujeolă, 3—5 zile ; în tusea convulsivă, 7—10 zile), reprezentînd un argument preţios în diagnostic. În alte boli infecţioase, perioada de invazie nu se diferenţiază atît de exact (de ex., în rubeolă, varicelă, oreion).

Perioada de invazie marchează, de fapt, debutul bolii infecţioase. Debutul unei boli infecţioase poate fi brusc, brutal, în plină sănătate (scarlatină, erizipel, gripă, pneumonii, toxiinfecţii alimentare, meningite purulente etc.) sau insidios, semnele clinice instalîndu-se treptat (hepatită virală acută, febră tifoidă, bruceloză etc.).

Perioada de invazie are o mare importanţă epidemiologică, fiind perioada maximei contagiozităţi. Sarcina primordială a medicului este recunoaşterea bolii încă din perioada de invazie şi luarea precoce a măsurilor antiepidemice.

Uneori, perioada de invazie este mascată, foarte scurtă sau chiar absentă, debutul bolii marcînd direct perioada de stare (de ex., în hepatita virală icterică).

Perioada de stare prezintă toate semnele şi simptomele caracteristice bolii infecţioase respective, semne care dau posibilitatea stabilirii diagnosticului. Astfel, în această perioadă apar : febra de variate tipuri (uneori caracteristică unei anumite infecţii), erupţia de diferite tipuri (caracteristică pentru o anumită boală eruptivă), fenomene respiratorii (caracteristice mai ales în infecţiile respiratorii), fenomene digestive (mai ales în infecţiile digestive), fenomene neurologice (în infecţiile cu interesarea sistemului nervos central).

În perioada de stare, se desăvîrşesc anumite reacţii biologice, biochimice, hematologice şi imunologice, care permit prin intermediul examenelor de laborator stabilirea diagnosticului bolii infecţioase respective.

În perioada de stare, apar de obicei cele mai frecvente complicaţii.

Durata perioadei de stare este în general aceeaşi pentru fiecare boală ; ea mai poate fi prelungită prin apariţia complicaţiilor, prin tratament inadecvat sau diagnostic tardiv, dar poate fi scurtată prin tratament, mai ales cu substanţe antimicrobiene.

În perioada de stare, se precizează şi prognosticul bolnavului. Într-o evoluţie severă, evoluţia se face uneori spre deces ; într-o evoluţie favorabilă, bolnavul intră în perioada de declin şi apoi în convalescenţă.

Perioada de declin (defervescenţă) urmează perioadei de stare, marcînd sfîrşitul bolii, atunci cînd forţele de apărare specifică şi nespecifică şi intervenţia terapeutică reuşesc să învingă agentul infecţios.

Sfîrşitul bolii se poate produce brusc sau insidios. În perioada de declin, fenomenele clinice, caracteristice perioadei de stare, pot să reapară, realizînd o recrudescenţă, care evoluează de obicei mai scurt şi mai puţin intens decît perioada de stare (de ex., în febra tifoidă, în hepatita acută virală).

Perioada de convalescenţă. Simptomatologia clinică este redusă şi se desăvîrşeşte vindecarea anatomopatologică a leziunilor, provocate de agentul infecţios.

În anumite boli, convalescenţa este scurtă (rujeolă, rubeolă, oreion, toxiinfecţii alimentare etc.), cînd destul de repede copilul îşi revine la starea clinică dinainte de îmbolnăvire. Există şi convalescenţe lungi (hepatita virală acută, tifos exantematic, febra tifoidă etc.), care pot dura săptămîni şi uneori luni.

Evoluţia convalescenţei poate fi perturbată de apariţia recăderilor. Recăderea este constituită din reapariţia în convalescenţă a fenomenelor clinice ale perioadei de stare. Acestea pot duce la prelungirea evoluţiei bolii. Recăderea este produsă de acelaşi agent infecţios existent în organism şi în perioada de stare, de care organismul nu s-a putut debarasa prin mijloacele de apărare.

Reapariţia fenomenelor clinice ale bolii se poate petrece şi mai tîrziu, după vindecarea clinică. A doua îmbolnăvire, după un interval lung, determinat de un alt agent etiologic, este denumită reinfecţie (astfel, gripa dă o imunitate de scurtă durată şi boala se poate repeta).

În cazul repetării bolii, după un interval lung, cu acelaşi agent etiologic care a persistat în organism în stare latentă, situaţia se denumeşte recidivă (erizipel, tifos exantematic).

Vindecarea după o boală infecţioasă se poate face complet. O altă posibilitate de evoluţie este spre cronicizare, atunci cînd leziunile anatomopatologice nu ajung la *restitutio ad integrum* (hepatita cronică); alteori, mai ales după infecţii ale sistemului nervos central, vindecarea se poate face cu sechele (paralizii după poliomielită, tulburări psihice după meningite şi encefalite).

3.5.5.3.2. SEPTICEMIA

Septicemia, modalitate de evoluţie gravă a infecţiei generale, este caracterizată printr-o evoluţie clinică neregulată, de cele mai multe ori imprevizibilă, de multe ori gravă şi cu o mortalitate mare. Pentru a eticheta o infecţie generală ca septicemie, trebuie să fie prezente : o poartă de intrare (pe unde pătrunde agentul patogen), un focar septic (în care microorganismul se multiplică), prezenţa agentului patogen în sînge (hemoculturi pozitive) şi prezenţa de determinări secundare septice la distanţă (metastaze). Din focarul septic, germenii sînt vărsaţi în sînge în mod continuu sau intermitent. Evoluţia clinică gravă a septicemiei este caracterizată prin febră neregulată, frisoane, fenomene nervoase, metastaze septice, erupţii etc.

Cauza cea mai frecventă a septicemiei, la copil, este reprezentată de bacili gramnegativi (la nou-născut şi la sugar) şi de stafilococ (la copilul mare).

În septicemie, procesele imunitare deţin un rol minim sau sînt absente cu totul. Septicemiile nu determină apariţia imunităţii faţă de agentul etiologic.

3.5.5.4. INFECŢIA CRONICĂ

În bolile infecţioase cronice, agentul patogen persistă şi acţionează în mod îndelungat în ţesuturi şi organe. Este o modalitate, care poate fi întîlnită în următoarele boli : dizenteria bacteriană, bruceloză, hepatită virală, malarie, toxoplasmoză etc.

Boala infecţioasă cronică se poate instala după forma obişnuită a bolii infecţioase, dar poate surveni şi după infecţii subclinice.

În infecţiile cronice, un rol deosebit de important îl are mecanismul de autoîntreţinere prin autoanticorpi, mecanismul de autoagresiune, unul din capitolele importante ale imunopatologiei actuale.

4. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECŢIOASE LA COPIL

Conf. dr. **CLAUDIU TAINDEL**

4.1. DIAGNOSTICUL CLINIC ŞI EPIDEMIOLOGIC

În bolile infecţioase, diagnosticul corect şi precoce are o importanţă deosebită, din mai multe puncte de vedere. Astfel, bolile infecţioase fiind contagioase (uneori foarte contagioase), mai ales pentru copil, nediagnosticarea la timp a unei astfel de boli, într-o colectivitate de copii, poate determina apariţia unei epidemii. Un diagnostic precoce dă posibilitatea izolării bolnavilor sau suspecţilor, ţinînd seama de faptul că boala infecţioasă este contagioasă mai ales în debutul ei, atunci cînd simptomatologia clinică este mai săracă şi uneori necaracteristică. În consecinţă, orice eroare de diagnostic într-o astfel de boală poate avea consecinţe grave nu numai pentru bolnav, dar mai ales pentru colectivitate (rujeola, varicela, dizenteria, scarlatina, oreionul, hepatita virală etc.).

Urgenţa şi precocitatea diagnosticului au nu numai importanţă epidemiologică, dar şi pentru evoluţia viitoare a copilului. Întîrzierea stabilirii diagnosticului într-o boală gravă infecţioasă a copilăriei (meningite, encefalite, tetanos, septicemie etc.) şi, deci, întîrzierea aplicării unui tratament corespunzător, poate avea consecinţe fatale asupra copilului. Uneori, întîrzierea cu numai cîteva ore în aplicarea tratamentului corect poate duce copilul la o evoluţie fatală.

Din aceste considerente, rezultă importanţa cu totul deosebită, vitală pentru copii şi colectivitate, a stabilirii unui diagnostic cît mai exact, într-un timp cît mai scurt.

De multe ori, diagnosticul corect nu este uşor. Sînt situaţii cînd manifestările clinice sînt sărace, mai ales în infecţiile subclinice sau atipice, şi diagnosticul este dificil, dar la fel de important, deoarece întîrzierea lui poate avea consecinţe nefavorabile şi asupra evoluţiei copilului şi a răspîndirii infecţiei în colectivitate, ca şi în cazurile patente de boală.

Medicul pediatru trebuie să acţioneze rapid, utilizînd datele epidemiologice, clinice şi de laborator, astfel încît în cel mai scurt timp să stabilească diagnosticul corect în vederea luării măsurilor necesare.

Anamneza epidemiologică constituie o sursă de informaţii foarte preţioasă pentru stabilirea diagnosticului corect, sursă suplimentară faţă de alte domenii ale patologiei pediatrice.

Medicul pediatru trebuie să culeagă rapid toate datele epidemiologice, care îl pot ajuta în diagnostic. Cum mare parte din copii frecventează diverse colectivităţi (creşe, cămine, grădiniţe, şcoli), unde pot contracta infecţii variate, de la început trebuie insistat pe cunoaşterea patologiei existente în colectivitatea respectivă. În general, părinţii sau aparţinătorii pot spune dacă, în colectivitatea frecventată de copil, mai există alte cazuri de îmbolnăviri similare cu ceea ce prezintă copilul examinat. Într-o boală eruptivă sau într-o boală icterică, medicul pediatru trebuie să se informeze dacă alte asemenea boli au existat în colectivitate şi cînd au fost ultimele cazuri. În acelaşi mod, se procedează şi pentru bolile diareice, neurovirozele paralitice, tusea convulsivă şi altele. Se poate astfel stabili data contactului şi, cunoscînd durata incubaţiei, medicul va avea încă un argument adăugat la tabloul clinic, care îl va ajuta la stabilirea diagnosticului.

În cazul unor boli „de import“ (malarie, holeră etc.), medicul se va interesa, dacă bolnavul a fost într-una din ţările, în care există aceste boli.

Pentru a stabili *modul şi calea de transmitere* a bolii este important ca medicul să fie informat (de părinţi sau aparţinători), dacă copiii au fost în contact cu persoane cu leziuni cutanate, în cazul unor infecţii cutanate, sau cu persoane cu fenomene catarale, în cazul unor infecţii respiratorii, dacă au folosit vesela împreună cu alte persoane, dacă au făcut în ultimele 6 luni tratamente parenterale, transfuzii de sînge, vaccinări, intervenţii chirurgicale, în cazul hepatitei virale de tip B.

Starea de receptivitate a copilului are o importanţă deosebită. Bolile infecţioase ciclice determină o imunitate solidă pentru toată viaţa. Odată trecut prin aceste boli (rujeolă, rubeolă, oreion, tuse convulsivă), copilul rămîne imun şi nu mai este receptiv la acestea. Trebuie stabilite cu precizie bolile infecţioase pe care copilul le-a avut în antecedente ; certitudinea diagnosticului este cu atît mai mare, cu cît diagnosticul a fost stabilit intr-o unitate sanitară.

De asemenea, este utilă pentru diagnostic cunoaşterea antecedentelor imunologice ale copilului. Există un calendar de vaccinări, care se aplică din prima lună de viaţă a copiilor. Cunoaşterea exactă a datelor de aplicare a acestor vaccinuri şi a rapelurilor corespunzătoare ajută în stabilirea stării de imunitate împotriva bolilor respective. Un copil, corect vaccinat antirujeolic, nu mai poate face rujeolă ; ca atare, cînd un asemenea copil prezintă o boală eruptivă asemănătoare cu rujeola, medicul trebuie să suspecteze o altă infecţie, de altă etiologie (viroză respiratorie, rubeolă etc.), care poate da un tablou asemănător.

Cunoaşterea aplicării vaccinării antipoliomielitice poate furniza două feluri de date. Pe de o parte, este cert că un copil corect vaccinat antipoliomielitic nu poate face poliomielită şi deci, în faţa unui asemenea caz, cu impotenţă funcţională, trebuie cercetată o altă cauză ; pe de altă parte, existenţa vaccinării antipoliomielitice în antecedentele apropiate (6—30 zile) ale unui copil, care prezintă o paralizie, pune problema unei paralizii provocate de virusul poliomielitic din vaccin.

Examenul clinic reprezintă una din sursele cele mai importante pentru stabilirea diagnosticului pozitiv. Un examen clinic, pentru a fi util, trebuie să fie complet ; medicul trebuie să examineze copilul din cap pînă la picioare, să nu uite nimic şi să selecţioneze datele pozitive, urmărind cu predilecţie anumite date clinice mai particulare, patognomonice pentru bolile infecţioase ale copilului.

Febra este unul din semnele cele mai frecvente şi comune în bolile infecţioase ale copilului. Există tendinţa justificată de a atribui febra numai unor cauze infecţioase, dar există şi boli neinfecţioase, care provoacă febră (boli alergice, boli sistemice maligne, neoplasme etc.). Aspectul curbei febrile poate fi un indicator preţios pentru diagnostic. Astfel, febra bifazică este caracteristică unor boli virale (rujeolă, rubeolă, gripă, poliomielită, adenoviroze). Febra intermitentă şi remitentă, cu oscilaţii mari între dimineaţa şi seara, este caracteristică septicemiilor şi stărilor septice, endocarditelor infecţioase etc. Febra în platou, la 39—40°, cu oscilaţii mici între dimineaţa şi seara, aparţine febrei tifoide. Febra, survenind la 48 sau 72 de ore, cu regularitate, este caracteristică malariei etc.

Erupţiile cutanate constituie un semn clinic frecvent întîlnit în bolile infecţioase ale copilului. În studiul unei erupţii, se urmăreşte în principal următoarele :

— elementul eruptiv caracteristic dominant (micropapula în scarlatină, vezicula în varicelă) ;

— locul de apariţie şi modul de generalizare (erupţia în rujeolă apare retroauricular şi se generalizează descendent) ;

— evoluţia elementelor eruptive individuale (în varicelă : maculă → papulă → veziculă → crustă) ;

— aspectul în ansamblu (erupţie polimorfă în varicelă) ;

— modul de regresie a erupţiei (pălire în scarlatină, pigmentaţie în rujeolă).

Faciesul poate fi un semn important în diagnosticul unei boli infecţioase la copil. Astfel, se observă : facies „plîns“, în rujeolă ; facies „pălmuit“, în scarlatină ; facies „sardonic“, în tetanos ; „masca“ de hepatită, în hepatita virală.

Cavitatea bucală nu trebuie niciodată uitată la examenul clinic. La copilul mic, este examinată la sfîrşitul examenului clinic. Foarte multe dintre bolile infecţioase ale copilului se manifestă prin semne caracteristice în cavitatea bucală. Se examinează pe rînd : mucoasa gingivală şi jugală, pilierii anteriori, pilierii posteriori, amigdalele, lueta şi palatul moale, mucoasa palatului dur, peretele posterior faringian şi limba. Astfel, se obţin date importante de diagnostic în multe boli infecţioase (angine diferite, semnul Koplick în rujeolă, angina din mononucleoza infecţioasă etc.).

Examenul aparatului respirator decelează modificările prezente în diferite boli (viroze respiratorii, tusea convulsivă, pneumonii, bronhopneumonii).

Dezechilibrul hidroelectrolitic survine în unele boli infecţioase, mai ales în infecţiile digestive acute, din cauza vărsăturilor şi a scaunelor diareice. El trebuie corect apreciat şi tratat corespunzător.

Examenul aparatului digestiv poate furniza date pentru diagnosticul infecţiilor digestive acute. Splenomegalia este evidentă în unele boli infecţioase (febra tifoidă, malaria, mononucleoza infecţioasă, hepatita cronică).

Sindromul icteric pledează mai ales pentru hepatita acută virală (într-un procent foarte mare la copil), dar poate fi prezent şi în alte boli infecţioase (leptospiroză, mononucleoză infecţioasă etc.).

Examenul aparatului renourinar poate evidenţia complicaţiile renale survenind în variate boli infecţioase (scarlatină, leptospiroză, septicemii etc.).

Examenul sistemului nervos central este de o importanţă covîrşitoare, deoarece foarte multe boli infecţioase ale copilăriei au răsunet asupra acestui sistem. Unele boli infecţioase ale copilului au ca localizare de bază sistemul nervos (meningite acute, encefalite, neuroviroze paralitice) ; alte boli infecţioase au frecvent manifestări nervoase (convulsii, tulburări de motilitate, de sensibilitate, afectări de nervi cranieni etc.). Examenul neurologic va fi complet şi va cuprinde : cercetarea semnelor meningiene, a reflexelor osteotendinoase şi cutanate, a motilităţii, a sensibilităţii şi a nervilor cranieni.

4.2. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Deşi examenul clinic complet îşi păstrează şi astăzi aceeaşi mare valoare, există astăzi numeroase mijloace şi metode de laborator foarte preţioase pentru stabilirea unui diagnostic cît mai complet şi precoce. Oricît de preţioase ar fi datele de laborator, acestea trebuie coroborate permanent cu datele clinice şi epidemiologice, constituind împreună un tot unitar, din care va rezulta diagnosticul.

Examenele de laborator vor fi solicitate raţional, în raport cu datele clinice şi epidemiologice, pentru stabilirea diagnosticului pozitiv, dar şi pentru a infirma unele suspiciuni, în cadrul diagnosticului diferenţial.

Medicul pediatru trebuie să ştie ce fel de examene de laborator să ceară, în raport cu etapa de boală, în care se află copilul, cum să se recolteze produsele patologice, cum să fie transportate la laborator. De asemenea, el trebuie să cunoască limitele metodelor de laborator, care — chiar atunci cînd sînt corect efectuate — pot da rezultate fals pozitive sau fals negative. Trebuie să existe, de asemenea, o colaborare strînsă şi continuă între clinician şi medicul de laborator.

Examenele de laborator folosite în diagnosticul bolilor infecţioase pot fi grupate în 3 categorii, şi anume : examene de laborator nespecifice sau orientative ; examene de laborator specifice ; examene citologice, histologice, paraclinice, **explorări funcţionale.**

4.2.1. EXAMENE DE LABORATOR NESPECIFICE SAU ORIENTATIVE

Aceste examene sînt cerute aproape de regulă la toți bolnavii, și anume: numărul de leucocite, formula leucocitară, viteza de sedimentare a hematiilor, examenul sumar de urină etc.

Aceste examene nu pot stabili diagnosticul de certitudine într-o boală infecțioasă, dar pot aduce amănunte foarte utile în acest scop. Astfel, un număr crescut de leucocite (leucocitoză) indică în general prezența unei infecții acute bacteriene, pe cînd un număr scăzut de leucocite (leucopenie) indică de obicei o infecție acută virală. Leucocitoza marcată cu limfocitoză, la un copil care tușește, este un argument puternic pentru diagnosticul de tuse convulsivă. Leucocitoza cu polinucleoză și eozinofilie ușoară, la un copil cu erupție micropapuloasă generalizată, pledează pentru diagnosticul de scarlatină. Leucopenia cu limfocitoză și absența eozinofiliei, la un copil cu stare febrilă îndelungată, poate fi un argument pentru suspiciunea de febră tifoidă. Leucopenia cu limfocitoză indică în general prezența unei infecții acute virale (gripă, adenoviroză etc.).

Leucograma poate fi utilă atît în stabilirea diagnosticului unei boli infecțioase, cît și a evoluției pe parcurs a acestor boli. De ex., dacă într-o infecție virală caracterizată prin leucopenie și limfocitoză (de ex., rujeola) apare o leucocitoză cu polinucleoză, aceasta anunță instalarea unei complicații bacteriene (de ex., bronhopneumonie).

Viteza de sedimentare a hematiilor poate fi, de asemenea, utilă în diagnostic. Ea este crescută în variate grade de intensitate în bolile infecțioase produse de bacterii (scarlatină, septicemii, meningite, bronhopneumonii, leptospiroză etc.) și este scăzută sau normală în infecții virale (hepatita acută virală).

4.2.2. EXAMENE SPECIFICE DE LABORATOR

Aceste examene sînt hotărîtoare pentru diagnosticul pozitiv al unei boli infecțioase, fie prin izolarea agentului patogen etiologic, fie prin evidențierea modificărilor caracteristice produse de acesta în organism.

Metodele, care pun în evidență agentul etiologic, antigenul respectiv sau produsele specifice (toxine), pot fi aplicate în variate infecții, în raport cu mecanismul patogenic, care stă la baza producerii bolii.

4.2.2.1. METODE CARE EVIDENȚIAZĂ AGENTUL PATOGEN

Agentul patogen trebuie căutat în produsele patologice, care provin din focarul infecțios, unde acesta se multiplică și produce efectele patogene. De ex., în angine, agentul patogen este căutat în exsudatul faringian, în meningite este căutat în L.C.R., în dizenterie este căutat în materii fecale, în febra tifoidă — în sînge, fecale, urină și bilă, în furuncul — în puroiul respectiv, în poliomielită virusul este căutat în sînge, în L.C.R. și în materii fecale etc.

Nu întotdeauna evidenţierea unui agent patogen, în materiile fecale, în faringe sau în secreţia bronşică, înseamnă că acesta este agentul etiologic al bolii. Se poate întîmpla ca agentul etiologic izolat să facă parte din flora saprofită intestinală sau faringiană. De asemenea, bolnavul poate fi numai purtător de germeni şi evidenţierea, de ex., a stafilococului în faringe sau a bacilului dizenteric în fecale să aibă numai această semnificaţie. Izolarea unui enterovirus în fecale (poliomielitic, Coxsackie sau ECHO) nu denotă că acesta este cert agentul etiologic al bolii. În această situaţie, devine indispensabilă şi titrarea anticorpilor serici. Dacă, paralel cu izolarea unui enterovirus în fecale, se evidenţiază şi creşterea anticorpilor faţă de acelaşi virus, în dinamică, aceasta atestă că acest virus este agentul etiologic al bolii respective.

În general, evidenţierea agentului etiologic în bolile infecţioase se poate face prin 3 metode :

— cultivarea pe medii adecvate ;
— examenul microscopic direct al produsului patologic ;
— inoculări la animale sensibile.

4.2.2.1.1. CULTURA

Cultura pe medii adecvate are o valoare deosebită în stabilirea diagnosticului etiologic al unei infecţii bacteriene sau virale. Creşterea, izolarea şi identificarea agentului etiologic are valoare diagnostică excepţională şi, pe lîngă aceasta, în infecţiile bacteriene, dă posibilitatea efectuării antibiogramei şi cunoaşterii sensibilităţii la antibiotice, permiţînd aplicarea unui tratament antimicrobian ştiinţific.

Culturile se fac din variate *produse patologice* (sînge, spută, exsudat faringian, L.C.R., lichid pleural, puroi otic, puroi din leziuni cutanate, urină, fecale etc.), in raport cu localizarea procesului infecţios şi cu determinările secundare, pe care le poate avea acesta.

Este deosebit de important, în infecţiile bacteriene, ca prelevarea şi cultivarea produsului patologic, să fie făcută întotdeauna înainte de aplicarea unui antibiotic în terapie, deoarece în caz contrar scad şansele izolării germenilor.

Produsele patologice se însămînţează pe diverse medii de cultură, în raport cu suspiciunea furnizată de examenul clinic. Laboratorul de microbiologie trebuie informat de diagnosticul probabil. Produsele patologice trebuie transportate la laborator în condiţii corespunzătoare de temperatură (de ex., meningococul şi pneumococul sînt puţin rezistente la frig, transportul lor pe timp rece pînă la laborator poate duce la moartea germenilor, culturile rămînînd negative). În această situaţie, transportul mediilor însămînţate sau a produselor patologice se face la temperatura de 37°.

Cultura produselor patologice pentru izolarea virusurilor se face în laboratoare speciale de virusologie, pe culturi de celule sau pe ou embrionat.

4.2.2.1.2. EXAMENUL MICROSCOPIC DIRECT

Examenul microscopic direct dă posibilitatea unui diagnostic rapid, uneori de importanţă vitală, în aplicarea unui tratament corect etiologic. El s-a perfecţionat extrem de mult, pe parcurs, prin tehnici mereu ameliorate.

Există mai multe tehnici, care permit examenul microscopic direct în infecţiile bacteriene şi anume :

Examinarea frotiului din exsudatul patologic, colorat cu Gram sau cu Ziehl-Neelsen, se face la microscopul obişnuit.

Examinarea frotiului în cîmp întunecat se face tot la microscopul obişnuit.

Examinarea sîngelui în picătură groasă se utilizează pentru evidenţierea parazitului malaric.

Tehnica imunoelectroforezei poate evidenţia în sînge sau în L.C.R. prezenţa de antigene virale sau bacteriene, prin folosirea de seruri specifice anti-. Interacţiunea antigen-anticorp este accelerată prin trecerea unui curent electric prin mediu, antigenul şi anticorpul migrînd în sens contrar unul faţă de celălalt. Această tehnică poate ajuta diagnosticul etiologic al unor meningite purulente, în care frotiul şi cultura din L.C.R. nu au putut demonstra prezenţa unor germeni, fie din cauza începerii tratamentului cu antibiotice, fie din cauza unor tehnici necorespunzătoare în transportul şi însămînţarea produsului patologic, fie din cauza calităţii necorespunzătoare a mediului de cultură. Deoarece germenul s-a multiplicat în L.C.R., parte din antigenul bacterian, neviabil, persistă în L.C.R. şi poate fi identificat cu un antiser specific. Această tehnică se practică pentru diagnosticul etiologic al meningitelor purulente, mai ales pentru meningococ, pneumococ şi Haemophilus influenzae.

Metoda anticorpilor marcaţi este utilizată în majoritatea infecţiilor virale. În funcţie de trasorul utilizat, metodele pot fi : imunofluorescenţă, imunoperoxidază (cu enzimă), imunoferitină (cu feritină).

Examenul prin imunofluorescenţă combină avantajele examenului microscopic rapid cu specificitatea reacţiilor imunologice. Se utilizează în diagnosticul rapid al infecţiilor bacteriene şi al infecţiilor virale. Metoda constă în folosirea de anticorpi specifici, cuplaţi cu o substanţă fluorescentă (izotiocianat de fluoresceină), care se pun în contact cu produsul patologic de cercetat, pentru a se fixa pe antigenul specific. Fixarea specifică poate fi vizualizată la un microscop, cu sursă de raze ultraviolete. Complexul antigen-anticorp format, colorat, emite o culoare galben-verzuie.

Imunoperoxidaza este cea mai valoroasă metodă cu anticorpi marcaţi. Reacţia histochimică, între enzima peroxidazică şi substratul ei, dă un produs insolubil, vizibil la microscopul optic sau după colorare negativă cu tetraoxid de osmiu, la microscopul electronic. Imunoperoxidaza se fixează pe antigenul viral specific din ţesut sau celulă. Complexul antigen-anticorp-peroxidază format intra- sau extracelular este decelat pe baza activităţii peroxidazei cu benzidina. Sub acţiunea peroxidazei, în prezenţa peroxidului de hidrogen, benzidina este oxidată într-un produs albastru-brun, vizibil la microscopul optic şi la cel electronic.

Tehnica **ELISA** (Enzyme-linked-immunoabsorbant-assay) constă în principiu în utilizarea de anticorpi, imobilizaţi pe o suprafaţă solidă (mărgele de plastic sau faţa internă a eprubetei). Acest imunosorbant reţine antigenul din proba de testat, iar complexul obţinut este pus în evidenţă cu anticorpi marcaţi cu peroxidază. Acţiunea enzimei pe substrat produce o schimbare de culoare, care poate fi observată vizual sau cuantificată prin citirea la un spectrofotometru. Degradarea substratului de către enzimă este proporţională cu concentraţia antigenului din proba de testat.

Metoda ELISA este cel puţin la fel de sensibilă ca imunofluorescenţa şi mai sensibilă decît tehnica radioimună, avînd în plus avantajul că preparatul poate fi examinat atît la microscopul optic, cît şi la cel electronic. Metoda ELISA este foarte simplă şi poate decela cantităţi foarte mici de antigen.

Cu aceste tehnici, s-au obţinut rezultate deosebite în :

— diagnosticul rapid al infecţiilor cu herpes virus tip 1 şi 2 în herpesul nou-născutului şi în encefalita herpetică (biopsie cerebrală) ;

— evidenţierea virusului Epstein-Barr, în celule derivate din limfomul Burkitt ;

— diagnosticul rapid al rabiei, prin evidenţierea virusului rabic în amprente din zone de elecţie din creier ;

— diagnosticul rapid al virozelor respiratorii, pe celule din tractul respirator (virus sinciţial respirator, adenovirus, virus gripal) ;

— identificarea nucleocapsidelor rujeolice în creier, la bolnavii de panencefalită sclerozantă subacută ;

— depistarea antigenului Coxsackie B în ţesut cardiac la bolnavii decedaţi de pericardită ;

— decelarea AgHBs în hepatocit în hepatita cronică.

Tehnica RIA (radioimunoassay) are acelaşi principiu ca şi ELISA, cu deosebirea că serul indicator este marcat radioactiv, iar lectura reacţiei se face pe baza radioactivităţii reţinută în faza solidă. Tehnica este extrem de sensibilă, punînd în evidenţă cantităţi infime de antigen. Este utilizată printre altele, în diagnosticul hepatitei virale B, prin decelarea AgHBs, şi în trierea donatorilor de sînge, prin decelarea AgHBs şi a anticorpilor anti-HBs.

Imunoelectronomicroscopia, metodă rapidă de diagnostic virusologic, are specificitatea reacţiilor antigen-anticorp, la care se adaugă avantajul examenului morfologic direct al virusului. Metoda constă în agregarea virionilor din produsul de examinat cu ser imunospecific şi examinarea complexelor imune formate, după fixare şi colorare negativă la microscopul electronic. Metoda este de aprox. 100 de ori mai sensibilă decît microscopia electronică. Rezultate excepţionale au fost obţinute în identificarea unor virusuri. Astfel :

— decelarea AgHBs şi AgHBc şi a particulei Dane în serul uman, la bolnavii de hepatită virală ;

— evidenţierea virusului rubeolic în culturi de celule infectate cu produse de la bolnav ;

— identificarea rinovirusurilor in secrețiile nazale ale bolnavilor de guturai ;

— identificarea agenților gastroenteritei acute nebacteriene, la sugar și la copilul mic, rotavirusuri in majoritate, in extract din materii fecale ;

— identificarea in extract din materii fecale a virusului hepatitei virale tip A ;

— diferențierea virusurilor respiratorii din familia Ortomyxoviridae (virusul gripal A, B, C) și familia Paramyxoviridae (paramyxovirus tip 1, 2, 3, 4, virusul rujeolic, virusul sincițial respirator).

4.2.2.1.3. INOCULAREA LA ANIMALE

Inocularea la animale sensibile constituie o metodă frecvent utilizată în diagnosticul etiologic al bolilor infecțioase, pentru izolarea și identificarea agentului etiologic (bacterii, rickettsii, virusuri).

Pentru fiecare tip de agent patogen există anumite animale particular indicate, prin sensibilitatea la aceste microorganisme și producerea unor leziuni specifice, care pot da indicații prețioase pentru diagnosticul etiologic. Astfel, pentru izolarea pneumococilor, se inoculează șoarecii, decelarea enterotoxinei stafilococice se face prin inoculare intraperitoneală la pisoi ; toxina difterică și botulinică se evidențiază prin inocularea sîngelui de la bolnavi la șoareci ; virusul Coxsackie se evidențiază prin inocularea la șoarece nou-născut ; virusul rabic se evidențiază prin inoculare intracerebrală la iepure, cobai sau șoareci ; infecția cu Brucella sau leptospire poate fi dovedită și prin inoculare la cobai sau hamster.

4.2.2.2. EVIDENȚIEREA MODIFICĂRILOR PRODUSE IN ORGANISM DE AGENTUL PATOGEN

4.2.2.2.1. REACȚII SEROLOGICE

Agentul patogen pătruns în organism determină formarea de anticorpi specifici de către celulele imunocompetente. Titrul anticorpilor este mic la început, dar crește pe parcursul bolii. Determinarea titrului anticorpilor în serul bolnavilor are o importanță covîrșitoare în diagnosticul specific al unei infecții. Creșterea titrului anticorpilor în decursul unei infecții este dovada specifică a acestei infecții.

Structura anticorpilor este foarte variată, în raport cu microorganismele, care au declanșat producerea lor. Anticorpii poartă denumirea după tipul reacției, pe care o produc *in vitro* cu antigenul respectiv. Astfel, sînt cunoscuți anticorpi : aglutinanți, precipitanți, litici (lizine), fixatori de complement, hemaglutinoinhibanți, neutralizanți.

Titrarea anticorpilor *in vitro* se face după tehnici bine stabilite și urmăresc apariția și creșterea titrului anticorpilor in serul bolnavilor. Creșterea titrului anticorpilor, în cursul unor infecții, este un argument aproape cert pentru diagnosticul specific al infecției respective. Creșterea titrului anticorpilor confirmă boala infecțioasă, la care s-a izolat agentul etiologic dintr-un produs patologic, atunci cînd izolarea singură nu certifică diagnosticul. Sînt situaţii cînd este suficient pentru diagnosticul specific numai creşterea semnificativă a titrului anticorpilor, fără să poată fi izolat şi agentul patogen.

Din cele expuse, reiese valoarea deosebită a titrării anticorpilor, ca posibilitate de diagnostic specific al bolilor infecţioase la copil. Titrarea anticorpilor este de obicei relativ simplă, sigur mai simplă decît izolarea unui microorganism, mai ales un virus.

Pentru a fi utile în diagnostic, reacţiile serologice (titrarea de anticorpi în ser) trebuie efectuate neapărat *în dinamică*, şi anume: prima probă de sînge se recoltează cît mai devreme, la începutul bolii, atunci cînd apare suspiciunea clinică, iar a 2-a probă se recoltează după 10—14 zile, perioadă necesară pentru creşterea semnificativă a titrului anticorpilor (seruri-pereche).

Aproape fiecare tip de infecţie are o reacţie serologică caracteristică. Astfel, se folosesc reacţii, care pun în evidenţă *anticorpi aglutinanţi*, în: febra tifoidă (reacţia Widal), tifosul exantematic (reacţia Weil-Felix), tusea convulsivă, bruceloză (reacţia Wright), leptospiroză.

Reacţia de precipitare se practică pentru decelarea anticorpilor antitetanici.

Reacţia ASLO evidenţiază antistreptolizinele caracteristice infecţiei streptococice.

Reacţia de fixare a complementului (RFC) este una din cele mai frecvent utilizate astăzi, în diagnosticul specific al bolilor infecţioase, deoarece este foarte sensibilă şi se poate practica în infecţii virale şi rickettsiene, ca şi în cele bacteriene. Pentru majoritatea bolilor virale importante în patologia acută infecţioasă la copil, se pot actualmente prepara antigene utilizabile în decelarea anticorpilor fixatori de complement IgM, care se deosebesc de anticorpii fixatori de complement IgG, pe baza sensibilităţii la 2-mercaptoetanol. Anticorpii tip IgM apar precoce în infecţii şi, ca atare, au valoare diagnostică importantă.

Pentru efectuarea RFC, serurile-pereche sînt testate simultan cu variate antigene (microorganisme), care pot fi cauza sindromului clinic în studiu. Creşterea titrului anticorpilor poate indica diagnosticul etiologic. Pentru rapiditate, RFC poate fi executată şi pe probă de sînge unică. Această probă va fi testată, în 2 eventualităţi ca atare şi după tratare cu 2-mercaptoetanol. Reducerea sau anularea titrului de probă tratat cu 2-mercaptoetanol indică o activitate a anticorpilor IgM şi deci o infecţie recentă cu virusul respectiv.

Reacţia de fixare a complementului este superioară, faţă de alte tehnici serologice (inhibarea hemaglutinării), prin aceea că decelează anticorpi tip IgM şi realizează un diagnostic precoce; de asemenea, RFC este foarte sensibilă şi poate decela cantităţi foarte mici de anticorpi, putînd diferenţia şi cantitativ anticorpii IgG de IgM.

Reacţia de fixare a complementului se foloseşte cu mult succes în diagnosticul infecţiilor virale respiratorii (gripă, adenoviroze, parotidita epidemică), neuroinfecţii (enteroviroze, arboviroze), infecţiile eruptive (varicelă, rujeolă, rubeolă), micoze, parazitoze, rickettsioze, boli produse de chlamidii, de micoplasme, tuse convulsivă, bruceloză, leptospiroză, febră tifoidă etc.

În unele boli virale, se pot determina *anticorpi neutralizanţi* şi *hemaglutinoinhibanţi.*

Reacţia de neutralizare constă în punerea în evidenţă a puterii neutralizante a serului faţă de agentul patogen respectiv (de ex., în poliomielită, gripă).

Reacţia de hemaglutinoinhibare evidenţiază anticorpi specifici, care inhibă aglutinarea hematiilor de găină produsă de unele virusuri (de ex., virusul gripal).

4.2.2.2.2. INTRADERMOREACŢII

Prin intradermoreacţii (IDR), se evidenţiază reacţia organismului faţă de anumiţi agenţi patogeni. Intradermoreacţiile utilizate mai frecvent sînt de 2 tipuri : IDR de imunitate şi IDR alergice.

Intradermoreacţiile de imunitate sau *de neutralizare* sînt : reacţia Schick (în difterie) şi reacţia Dick (în scarlatină). Se introduce intradermic o cantitate fixă de toxină difterică sau, respectiv, scarlatinoasă. Acest tip de IDR indică receptivitatea sau starea de rezistenţă a copilului faţă de difterie sau, respectiv, faţă de scarlatină. Cînd copilul prezintă anticorpii respectivi în organism (prin vaccinare sau prin trecerea prin boală), aceştia neutralizează toxina introdusă şi, la locul inoculării, nu apare nici o modificare. În această situaţie, IDR indică starea de rezistenţă a copilului faţă de infecţia respectivă. Cînd copilul nu are anticorpi, toxina introdusă nu este neutralizată şi deci ea îşi exercită reacţia toxică locală, manifestată prin hiperemie, infiltraţie ; în această situaţie, IDR indică receptivitatea copilului faţă de infecţia respectivă.

Intradermoreacţiile alergice indică starea de reactivitate schimbată a organismului, survenită în urma contactului cu agentul patogen, atestînd starea de infecţie şi nu de boală. Se utilizează în : tuberculoză, bruceloză, tularemie, toxoplasmoză, hidatidoză, histoplasmoză etc. Injectarea intradermică a 0,2 ml antigen produce după 24—48—72 de ore o reacţie la nivelul inoculării, în cazul cînd organismul este infectat şi sensibilizat la respectivul antigen.

4.2.3. EXAMENE CITOLOGICE, HISTOLOGICE, PARACLINICE, EXPLORĂRI FUNCŢIONALE

Examenul citologic, deseori foarte util în stabilirea diagnosticului etiologic al unor boli infecţioase constă din evidenţierea unor aspecte celulare caracteristice în exsudatele patologice, în leziuni tegumentare ale mucoaselor, în lichide din seroase, în fecale sau în urină.

Astfel, examenul exsudatului rinofaringian (rinocitodiagnostic) poate evidenţia aspecte caracteristice pentru rujeolă, gripă.

Examenul citologic al fecalelor sau al urinii poate aduce date importante, privind unele infecţii intestinale (dizenterie, salmoneloze, infecţii virale) sau, respectiv, al unor infecţii ale căilor urinare.

Examenul citologic al lichidului cefalorahidian are o importanţă majoră pentru stabilirea etiologiei unei meningite acute, ca şi stadiul evoluției meningitelor acute, mai ales al celor purulente, în cursul aplicării tratamentului cu antibiotice. De asemenea, examenul citologic al lichidului pleural sau peritoneal poate aduce informații utile în privința diagnosticului leziunilor respective.

Examenul histologic se realizează mai ales prin biopsii sau puncții-biopsii în diferite organe: ficat, rinichi, plămîn, ganglioni limfatici, mucoasă digestivă etc. Cu ajutorul examenului histologic, se pot evidenția modificări de structură caracteristice, determinate de variați agenți patogeni. Puncția-biopsie hepatică este, de multe ori, indispensabilă în stabilirea diagnosticului pozitiv și diferențial al hepatitei virale acute și este utilă în diagnosticul granuliei tuberculoase.

Leziunile histologice evidențiate în diferite organe de la necropsie pot, de asemenea, ajuta în stabilirea diagnosticului etiologic retrospectiv, de ex. cercetarea corpusculilor Babeș-Negri, în preparate din sistemul nervos central, mai ales în cornul lui Amon, ca și în variate alte infecții ale sistemului nervos central (encefalite, poliomielită etc.), care realizează leziuni caracteristice agentului patogen respectiv.

Examenele paraclinice sînt destul de numeroase și pot sprijini prin date concrete diagnosticul unor boli infecțioase ale copilului. Examenul radiologic, radioscopic, radiografic, tomografic pot evidenția leziunile plămînilor, în variate infecții cu localizare respiratorie (pneumonii, bronhopneumonii, aspectul specific tusei convulsive etc.).

Rectoscopia poate fi utilă în diagnosticul pozitiv și diferențial al dizenteriei pe cale de cronicizare.

Electrocardiografia poate evidenția variate leziuni miocardice din unele boli infecțioase.

Electroencefalografia, echoencefalografia, tomografia computerizată pot fi de un sprijin foarte prețios în multe din infecțiile sistemului nervos central.

Examenele oftalmologic, O.R.L., chirurgical, ginecologic pot sprijini depistarea leziunilor determinate de unele infecții, cu localizări la aceste organe.

Explorările funcționale ale variatelor organe completează, în mod util, răsunetul unor boli infecțioase, la nivelul acestor organe, cu importanță pentru diagnosticul complet și tratament corect, mai ales în formele de boli infecțioase grave, amenințătoare de viață.

Astfel, probe ale funcțiilor hepatice (TGP, timol, electroforeză, bilirubinemia, concentrația și timpul de protrombină) pot atesta gravitatea unei hepatite virale acute.

Probe ale funcției renale (ureea și creatinina în sînge, albuminuria) evidențiază determinările renale ale variatelor boli infecțioase ale copilului.

Studiul funcției pulmonare este util în poliomielita cu atingere respiratorie.

Ionograma și echilibrul acidobazic dau date prețioase necesare metodelor de reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică.

Studiul biochimic al L.C.R. este foarte valoros în diagnosticul și urmărirea evoluției meningitelor acute bacteriene, tuberculoase și în meningitele virale.

★

Diagnosticul unei boli infecțioase rezultă din coroborarea tuturor datelor expuse mai sus. Nu trebuie să ne așteptăm ca, într-o boală infecțioasă, să se pună în evidență toate elementele de diagnostic, care clasic se descriu la fiecare boală infecțioasă în parte. Uneori, trebuie să ne mulțumim numai cu o parte din elementele de diagnostic și, printr-un atent raționament, să extragem concluziile cele mai reale.

Astfel, se va putea ajunge la stabilirea unui diagnostic corect și rapid, necesar atît tratamentului eficient al infecției, cît și măsurilor antiepidemice care se impun.

5. TRATAMENTUL BOLILOR INFECŢIOASE ALE COPILULUI

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL

5.1. PRINCIPII GENERALE

Tratamentul bolilor infecțioase ale copilului are o importanță covîrşitoare, avînd în vedere atît gravitatea acestora, cît și ușurința cu care se transmit la alți copii.

În tratamentul acestor boli, trebuie luate în considerație ca obiective de bază următoarele :

— *vindecarea rapidă* și *completă* a copilului, prin aplicarea unui tratament precoce și corespunzător ;

— *prevenirea transmiterii infecției* la alți copii, prin izolarea rapidă a bolnavului.

Aceste obiective de bază pot fi îndeplinite integral cu condiția realizării unui diagnostic și unui tratament precoce.

Vindecarea rapidă și completă se poate obține printr-un tratament precoce și corect al bolilor infecțioase ale copilului. Acest tratament se încadrează integral în terapeutica *de urgență*. Tratamentul aplicat precoce și de urgență are ca rezultat nu numai salvarea bolnavului, dar poate obține și prevenirea complicațiilor și a urmărilor îndepărtate (cronicizare, sechele organice). De asemenea, el are ca scop înlăturarea acțiunilor nocive, produse de agentul patogen sau de toxinele lui ; în cazul unui tratament tardiv, se pot produce leziuni ireversibile sau mai dificil de rezolvat.

Conduita terapeutică trebuie mereu individualizată, în raport cu starea organismului (atenție la copiii malnutriți, rahitici, cu boli congenitale, cu deficiențe imunologice, cu boli cronice), precum și în raport cu forma de boală (atenție la formele severe) și cu perioada de boală în care se află copilul (perioada de stare, de declin sau de convalescență).

Prevenirea transmiterii bolilor infecțioase la alți copii se face prin izolarea copilului bolnav într-o secție spitalicească de boli infecțioase sau la domiciliu, fiind scos din colectivitatea, în care poate infecta toți copiii cu care vine în contact.

Spitalizarea copiilor cu boli infecțioase este indicată de necesitatea unei izolări stricte, pentru unele boli foarte contagioase și foarte periculoase, dar mai ales pentru necesitatea de aplicare a unor tratamente deosebite de specialitate, în unele boli grave prin ele însele sau prin complicaţiile la care pot da naştere (meningite, encefalite, septicemii, endocardite, neuroviroze paralitice, rujeolă complicată, tuse convulsivă complicată, enterocolite cu deshidratare severă etc.).

Toate bolile infecţioase sînt contagioase într-un grad mai mic sau mai mare. Pentru prevenirea răspîndirii lor, sînt prevăzute măsuri obligatorii, pe plan intern şi pe plan internaţional (pentru anumite boli infecţioase).

În fiecare ţară, există reglementări obligatorii, privind bolile infecţioase transmisibile, şi anume : declanşarea şi izolarea obligatorie a unor boli infecţioase, carantinarea unor persoane şi alte măsuri.

Declararea bolnavului este primul pas, în lanţul măsurilor care se iau, faţă de copiii cu boli infecţioase. Aceasta constă în anunţarea obligatorie către autoritatea sanitară teritorială, în general Centrul sanitar şi antiepidemic (CSA). Declararea se face pentru unele boli individual şi imediat, pentru altele numeric şi periodic. Pentru unele boli zise carantinare, considerate foarte periculoase (holera, pesta, variola şi febra galbenă), declararea se face telefonic, imediat după depistarea cazului, unităţilor sanitare locale şi Ministerului Sănătăţii.

Scopul declarării este acela de a da posibilitatea organelor sanitare specializate de a lua unele măsuri prompte şi eficiente, pentru combaterea răspîndirii bolilor respective în colectivităţi. De asemenea, prin declarare, se obţine o informare operativă şi centralizată asupra incidenţei fiecărei boli infecţioase şi posibilitatea de a compara datele statistice din diferite teritorii. Pentru bolile carantinare, datele statistice sînt centralizate pe plan mondial de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (O.M.S.). Obligativitatea declarării are şi menirea de a menţine o atmosferă de atenţie şi precauţie în populaţie faţă de aceste boli. Lista bolilor supuse declarării obligatorii diferă de la ţară la ţară. Această listă poate fi modificată, în raport cu situaţii noi survenite şi cu necesităţile de ocrotire a sănătăţii publice din perioada respectivă.

În ţara noastră, prin ordinul nr. 638/1978, Ministerul Sănătăţii a stabilit următoarele situaţii, în legătură cu obligativitatea internării şi declarării bolilor infecţioase :

— *Boli transmisibile cu internare şi declarare obligatorie imediată nominală pe fişă :* antrax, botulism, bruceloză, difterie, febră butonoasă, febră galbenă, febră Q, febră recurentă, febră tifoidă, febre paratifoide (A, B, C), hepatite acute virale, holeră, leptospiroze, malarie, meningită cerebrospinală epidemică, pestă, poliomielită şi alte neuroviroze paralitice, psitacoză, ornitoză, rabie, scarlatină, tetanos, tifos exantematic, tuberculoză, tularemie, variolă.

— *Boli transmisibile cu declarare numerică lunară* (nenominală) : boli diareice acute-infecţioase, dizenteria bacteriană (ambele şi cu internare obligatorie), encefalite primare transmise prin vectori, alte encefalite infecţioase, gripă, oreion, rujeolă, tuse convulsivă.

— *Boli transmisibile cu declarare numerică trimestrială* (nenominală) : angină streptococică, erizipel, listerioză, meningite acute bacteriene şi virale, mononucleoză infecţioasă, rubeolă, salmoneloze (netifoidice), toxiinfecţii alimentare, varicelă.

— *Boli transmisibile cu declarare numerică anuală :* encefalite secundare postinfecţioase, endocardite acute şi subacute, pneumonii acute bacteriene şi virale, septicemii.

Declararea bolilor infecţioase se face prin fişă nominală, care se trimite la CSA. Anunţul externării unor asemenea bolnavi se face de asemenea pe fişă de scoatere din evidenţă. Procedura este identică atît pentru bolnav, cît şi pentru suspecţii de aceste boli.

O menţiune specială se face pentru declararea focarelor de boli transmisibile, care apar în colectivităţi. Acestea se anunţă telefonic, indiferent dacă boala respectivă este sau nu în lista bolilor de declarare obligatorie (epidemie de toxiinfecţii alimentare, peste 5 cazuri), într-o colectivitate de copii.

Izolarea copiilor suferinzi de boli infecţioase transmisibile se face în spitale sau în secţii de boli infecţioase sau în spitale de profil (tuberculoză, dermatovenerice etc.). Izolarea se poate face şi la domiciliu, in bolile infecţioase care nu sînt cuprinse între acelea cu internare obligatorie şi mai ales formele uşoare ale acestora (rujeolă, rubeolă, varicelă, tuse convulsivă, oreion etc.). Durata izolării este variabilă pentru fiecare infecţie în parte, fiind cuprinsă în instrucţiuni speciale, în raport de perioada de contagiozitate sau de apariţie a complicaţiilor.

Izolarea bolnavilor se poate face în saloane individuale sau în saloane cu mai multe paturi.

Izolarea în saloane individuale este indicată în următoarele situaţii :

— bolnavi cu mare contagiozitate, la care diagnosticul nu a fost încă precizat ;

— bolnavi cu infecţii duble (ambele contagioase), de ex. rujeolă + scarlatină ;

— bolnavi cu o boală infecţioasă, contacţi de alte boli contagioase în apropierea epuizării incubaţiei ;

— sugari şi nou-născuţi ;

— bolnavi gravi, care necesită o monitorizare a tratamentului ;

— cazuri de boli infecţioase cu complicaţii supurative cu germeni piogeni, abcese deschise, furuncule etc.

În saloane cu mai multe paturi, vor fi spitalizaţi bolnavi prezentînd toţi aceeaşi boală, cu diagnostic precizat.

Carantina. În unele cazuri de boli infecţioase, apare necesară izolarea contacţilor pe perioada maximă a incubaţiei sau pe toată durata stării de purtător. Carantina este prevăzută în legislaţia în vigoare. De asemenea, contacţii sau purtătorii de germeni pot fi scoşi din activitate, unde pot fi periculoşi (instituţii de alimentaţie publică, industria apei potabile sau cei ce lucrează în colectivităţi de copii), pe toată perioada necesară, pînă la sterilizarea lor, sau scurgerea perioadei periculoase de contagiozitate.

Tratamentul bolilor infecţioase ale copilului este foarte complex. Bolile infecţioase beneficiază, de multe ori, de tratament etiologic specific antibacterian. Binenţeles, şi în cazul bolilor infecţioase, există un tratament igienic, dietetic, patogenic, simptomatic, ca şi în alte domenii ale patologiei copilului.

5.2. TRATAMENTUL IGIENIC

Aspectele igienice ale tratamentului trebuie privite din 3 puncte de vedere :

Măsuri împotriva propagării către copiii din anturaj la domiciliu sau la alți copii în spital. Aceste măsuri se concretizează prin izolarea copilului cu boală contagioasă la domiciliu sau în spital, prin aplicarea dezinfecției rufelor, vaselor și obiectelor cu care a intrat în contact bolnavul, prin dezinfecția excretelor sale (fecale, urină) și a exsudatelor patologice, pe care le elimină.

Majoritatea copiilor cu boli contagioase se internează în spital, astfel că aceste măsuri se iau în mod complex în spital. Conform instrucțiunilor Ministerului Sănătății, pentru prevenirea infecțiilor intraspitalicești, fiecare spital sau secție de boli contagioase aplică variate măsuri, și anume : circuite separate ale rufăriei, veselei, sticlelor cu medicamente, pentru a nu se întîlni cu circuitele septice ; izolarea strictă a copiilor cu boli foarte contagioase (rujeolă, varicelă etc) ; accesul către radiologie sau în cabinete de specialitate (chirurgie, O.R.L., E.C.G., E.E.G.), la copiii cu boli foarte contagioase, trebuie astfel realizat, încît să nu se întîlnească cu alți copii, cărora să le poată transmite boala sau de la care pot contracta o altă infecție. Aceste măsuri, în general aplicate în secțiile sau spitalele de boli contagioase, ar trebui aplicate și în toate secțiile sau spitalele de pediatrie, deoarece și aici pot să apară afecțiuni contagioase.

Asigurarea unui microclimat favorabil însănătoșirii. Copiii suferinzi de boli infecțioase trebuie să fie îngrijiți în saloane curate, bine aerisite, luminate, însorite, încălzite în medie la 23—25°. În anumite boli, sînt necesare condiții deosebite de microclimat. Astfel, bolnavii cu tetanos evoluează mai bine, dacă sînt îngrijiți în camere întunecoase, ceea ce micșorează numărul contracturilor paroxistice. Copiii cu tuse convulsivă sînt mai liniștiți și accesele de tuse apar mai rar, dacă sînt îngrijiți în camere răcoroase.

Igiena tegumentelor și a mucoaselor, la copilul cu o boală infecțioasă, are o importanță mare în vindecare. Spălarea tegumentelor, îndepărtarea secrețiilor variate (conjunctivale, otice, faringiene, tegumentare, gargarisme) are un rol important în evitarea suprainfecțiilor a escarelor, a complicațiilor bucale etc.

La copiii cu diaree, o grijă deosebită trebuie îndreptată către spălarea după fiecare scaun și îngrijirea tegumentelor, pentru evitarea apariției iritațiilor tegumentelor la acest nivel.

La copiii cu conjunctivite sau cu stomatite, trebuie curățate secrețiile respective și tratate local.

5.3. TRATAMENTUL DIETETIC

Regimul alimentar nu are o influență directă asupra infecției, dar el poate acționa evident asupra evoluției acesteia. Un aport nutritiv adecvat asigură desfășurarea optimă a proceselor fiziologice și o eficiență superioară a mecanismelor de apărare, ceea ce are o influență pozitivă asupra evoluției bolilor infecțioase în copilărie.

S-a dovedit experimental relația directă între conținutul dietei în proteine și capacitatea organismului de a rezista la infecții. De asemenea, s-a demonstrat că activitatea fagocitară a organismului este mai mare atunci cînd rația de proteine este corespunzătoare. Formarea de anticorpi, în cursul bolilor infecțioase, este de asemenea determinată de prezența corespunzătoare a proteinelor în organism.

Rolul pozitiv al unei diete hrănitoare, în vindecarea bolilor infecțioase ale copilului, nu era bine cunoscut în trecut, cînd bolnavii cu boli infecțioase, mai ales febrile, erau supuși în mod invariabil unui regim de înfometare, regim considerat pe atunci un bun remediu împotriva febrei și a stării de intoxicație.

Regimul alimentar într-o boală infecțioasă trebuie să asigure un aport caloric ridicat, avînd în vedere creșterea importantă a metabolismului în cursul febrei.

Necesitățile energetice crescute pot fi satisfăcute prin *glucide* administrate pe cale orală și parenterală. Pentru administrare orală sînt indicate: sucuri de fructe, compoturi, ceaiuri, paste făinoase, pîine, marmeladă, miere, gem, dulceață. Glucidele trebuie să reprezinte 40—50% din necesitățile calorice.

Pentru satisfacerea nevoilor de *proteine*, care trebuie să reprezinte 10—15% din rație, cele mai indicate alimente sînt produsele lactate: lapte, iaurt, brînză de vacă. La acestea, se pot adăuga ouă și carne slabă de vacă sau de pasăre.

Lipidele trebuie să reprezinte aprox. 40% din rația zilnică. Deși aduc multe calorii într-un volum mic, lipidele nu sînt foarte bine tolerate. Uleiul, untul și uneori smîntîna sînt lipidele indicate.

În bolile infecțioase, dieta trebuie să asigure și pierderile de apă și electroliți, care se produc prin transpirații, hiperpnee, vărsături și care pot duce la dezechilibre hidroelectrolitice de variate grade. De obicei, un copil febril are nevoie de cel puțin 100 ml/kilocorp de *lichide* în 24 de ore. Această cantitate trebuie uneori crescută, în funcție de necesități.

Alimentația copiilor cu boli infecțioase trebuie să aibă în vedere protejarea anumitor organe (mai ales ficatul, rinichiul, intestinul), care sînt mai expuse acțiunii toxiinfecțioase a bolii și lezate în activitatea lor.

În alcătuirea dietei, se va ține seama de toleranța digestivă. Numărul de mese și volumul acestora va ține seama de apetitul copilului și de toleranța gastrică.

Dieta trebuie mereu adaptată la *stadiul bolii*, asigurînd un regim alimentar pentru începutul bolii (cînd de obicei toleranța digestivă este scăzută), un altul pentru perioada de stare a bolii și o dietă mai bogată pentru perioada de convalescență.

Organizarea alimentației dietetice, într-o secție de boli infecțioase pentru copii, trebuie să aibă în vedere și o *biberonerie*, care să pregătească alimentația pentru copiii din primii 2 ani de viață, alimentație servită în general la biberoane. De asemenea, biberoneria trebuie să aibă asigurată funcționarea unui circuit care să împiedice contaminarea alimentelor : un spaţiu pentru primirea biberoanelor utilizate (după dezinfectarea lor în saloane), un spaţiu pentru spălare, altul pentru sterilizarea acestora. Alimentele se prepară în sală separată şi apoi se distribuie în biberoane într-un spaţiu special destinat acestei acţiuni, de unde, printr-un ghişeu, se eliberează spre a fi consumate.

În general, tratamentul dietetic urmăreşte realizarea unui număr de *meniuri*, care să satisfacă variatele boli infecţioase şi adaptate şi stadiului de evoluţie al bolii (perioada de stare, perioada de declin, convalescenţă). Pentru asigurarea unei alimentaţii corecte este recomandat un număr minim de regimuri alimentare, care să fie cunoscut foarte bine de personalul care distribuie şi urmăreşte masa copiilor.

Trebuie să se prevadă regimuri alimentare pentru copii cu boli însoţite de diaree şi cu boli fără diaree.

Pentru copiii cu *boli infecţioase neînsoţite de diaree*, în general, cu boli febrile acute (scarlatină, rujeolă, rubeolă, hepatită virală acută, angine, meningite, encefalite şi altele), se recomandă următoarele diete :

— În primele 6 luni de viaţă, dacă sugarul este alimentat la sîn, se poate continua alimentaţia naturală ; dacă sugarul este alimentat artificial, se pot utiliza preparate de lapte (Humana 0, 1, 2, Similac, lapte praf), completate la nevoie cu supă de zarzavat sau brînză de vaci.

— Între 6 luni şi 2 ani, se recomandă în general o dietă formată din 5 mese : 2 mese făinos (griş, orez, fosfarin, pesmeţi) cu lapte ; 1 masă cu supă de zarzavat cu griş sau orez sau ciorbă de perişoare degresată, cu găluşte de orez şi piureu de cartofi cu unt şi brînză de vaci ; 2 mese de orez pasat cu brînză de vaci.

— Peste vîrsta de 2 ani, în faza iniţială a bolii, se recomandă un regim hidrolactozaharat format din lapte, iaurt, compot, supă de zarzavat, piure de cartofi, griş cu lapte, tăiţei cu lapte, pîine. În perioada de stare a bolii, se adaugă fructe, zarzavaturi crude, mîncăruri cu brînză, budincă etc. În convalescenţă, la regimul anterior, se adaugă carne, ouă, mîncăruri gătite dietetic cu carne.

Pentru copiii cu *boli infecţioase însoţite de diaree* (toxiinfecţii alimentare, dizenterie, enterocolite acute de alte etiologii), se recomandă următoarele regimuri alimentare :

— În primele 6 luni de viaţă, se începe în faza acută cu gesol, sau cu supă de morcovi, ceai de mentă, apă de orez sau arobon. La sugarul alimentat natural, se reintroduce treptat laptele de mamă. La sugarul alimentat artificial, se introduc treptat cantităţi crescînde de Eledon, Humana H. Lacto, împreună cu supă de morcovi, în cantităţi corespunzătoare descrescînde.

— Între 6 luni şi 2 ani, se începe în faza acută cu gesol sau cu supă de morcovi şi se continuă cu o alimentaţie, în care domină brînza de vaci, brînză de vaci cu orez pasat, cu supă de zarzavat sau cu paste făinoase.

— Peste vîrsta de 2 ani, în faza acută, se administrează un regim hidric cu gesol, ceai de mentă, supă de zarzavat, apoi de orez. Se continuă după ameliorarea situaţiei clinice cu supă de zarzavat, pîine albă prăjită, paste făinoase cu brînză de vaci, brînză telemea sau caşcaval, ceai. În convalescenţă, se adaugă carne gătită dietetic, fripturi la grătar sau rasol, iaurt, ouă fierte moi.

Pentru situaţii speciale (intoleranţe digestive, diabet, boli renale, bolnavi comatoşi), se prescriu regimuri individualizate, în raport cu situaţia complexă clinică şi biologică a bolnavului.

5.4. TRATAMENTUL ETIOLOGIC SPECIFIC

Tratamenul specific utilizează substanţe biologice, care acţionează împotriva microorganismelor sau a toxinelor acestora, realizînd anihilarea microorganismelor sau neutralizarea toxinelor, în mod specific. Aceste substanţe biologice sînt pregătite în mod special, pentru a combate un microorganism sau o toxină şi numai pe aceasta ; ele nu au acţiune decît numai împotriva antigenului, pentru care au fost preparate.

Sînt cuprinse în această categorie terapeutică : *serurile imune eterologe, imunoglobulinele umane* şi *unele vaccinuri,* utilizate în scop terapeutic.

5.4.1. SERURI IMUNE ETEROLOGE *

5.4.1.1. DATE GENERALE

Pînă la apariţia chimioterapicelor şi antibioticelor, aceste seruri au constituit singura medicaţie eficace în unele boli infecţioase.

Serul imun eterolog este preparat din sînge de animal (cal, în majoritatea cazurilor), imunizat sau hiperimunizat cu un anumit germen sau cu toxina unui germen ; cînd titrul de anticorpi creşte la maximum, se recoltează sînge, din care se prepară prin metode chimice perfecţionate serurile imune eterologe.

Înainte de apariţia antibioticelor, chimioterapicelor şi vaccinărilor în masă, au existat în uz multe seruri eterologe, indispensabile în acea epocă în tratamentul specific al multor boli infecţioase, şi anume : 11 seruri antitoxice, 12 seruri antimicrobiene şi serul antirabic. În prezent, numărul serurilor eterologe aflate încă în uz este mult mai mic, şi anume : serul antidifteric, serul antitetanic, serul antigangrenos polivalent, serul antibotulinic, serul antiviperin, serul anticărbunos şi serul antirabic.

În afară de serul antibotulinic şi antiviperin, toate celelalte seruri sînt preparate în ţara noastră de Institutul Dr. I. Cantacuzino, majoritatea fiind purificate şi concentrate.

Serurile eterologe amintite mai sus rămîn încă indispensabile în tratamentul sau în profilaxia infecţiilor pentru care sînt preparate.

Utilizarea profilactică este mai frecventă pentru serul antitetanic (plăgi tetanigene), dar el este utilizat şi în scop terapeutic în tetanos. Serul antirabic este folosit exclusiv în scop profilactic (plăgi rabigene).

---

* Întotdeauna, cînd este posibil, trebuie înlocuite cu *imunoglobuline umane specifice anti* (vezi şi *5.4.2.*).

Utilizarea terapeutică este obligatorie în bolile produse de toxine (difterie, tetanos, botulism); de asemenea, în gangrena gazoasă, în cărbunele sever (edem malign sau cărbunele visceral), ca și în mușcăturile de viperă.

Serurile imune eterologe, conținînd anticorpi specifici, cînd sînt administrate profilactic conferă o imunitate pasivă organismului, imediat după injectare, care durează 2—3 săptămîni. Cînd serurile eterologe sînt administrate în scop terapeutic, anticorpii din ser neutralizează imediat după injectare, fie toxina respectivă aflată în circulație (difterie, tetanos, botulism), fie agenții patogeni respectivi (cărbune). Serurile antitoxice nu au acțiune asupra toxinelor fixate pe țesuturile pentru care toxinele au o afinitate caracteristică.

Serurile eterologe conțin substanțe proteice străine de organismul uman, deci proteine eterologe; administrarea lor poate determina apariția unor reacții nedorite.

5.4.1.2. PRINCIPII DE ADMINISTRARE

— Serul imun eterolog se administrează *de urgență*, imediat ce s-a stabilit indicația seroterapiei. Întîrzierea administrării serului, într-un caz în care indicația este sigură, nu poate aduce decît dezavantaje. Un ser antitoxic neutralizează numai toxina circulantă, împiedicînd-o să se fixeze pe țesuturile pentru care are afinitate; administrarea precoce a serului micșorează la minimum cantitatea de toxină care se fixează în țesuturi. Serul antitoxic nu are nici o afecțiune asupra toxinei fixată în țesuturi. Aplicarea precoce a serului imun specific face ca evoluția bolii să fie mai benignă, complicațiile mai puțin severe, iar mortalitatea mai mică.

— Serul imun eterolog se injectează toată cantitatea prescrisă într-o singură administrare, deci *administrare unică*. El își exercită acțiunea imediat după administrare și persistă în organism 2—3 săptămîni. Dacă s-a administrat o cantitate suficientă de ser, de ex., un ser antitoxic, el neutralizează toxina circulantă și, prin persistența în sînge timp de 2—3 săptămîni, neutralizează și toxina care, eventual, s-ar mai produce în zilele următoare. Nu este indicată o altă administrare de ser imun în zilele următoare, decît dacă se constată că la prima administrare s-a injectat o doză insuficientă de ser imun.

— Serul imun eterolog se administrează într-o *cantitate suficientă*. De la introducerea seroterapiei, cantitatea de ser administrată a variat foarte mult. La început, se administrau cantități foarte mari de ser nativ, dar mai tîrziu, după apariția serurilor imune purificate și concentrate, s-au recomandat cantități mai mici. De ex., în difterie, serul antidifteric se administrează 1 000—4 000 U.I.A./kilocorp, într-o doză unică. În tetanos, la nou-născut, doza este de 10 000 U.I.A.; la copil, doza este de 20 000—30 000 U.I.A.; la copilul mare și la adult, doza este de 50 000—100 000 U.I.A.

Cantitatea de ser administrată variază și cu forma clinică a bolii și cu momentul, mai precoce sau mai tardiv al administrării serului. Într-o formă severă de boală, dacă serul se administrează tardiv, doza este mai mare. Astfel, în difterie, într-o formă ușoară, cu administrare precoce, doza de ser antidifteric este 1 000 U.I.A./kilocorp, iar într-o formă severă, cu administrare tardivă, doza este de 4 000 U.I.A./kilocorp.

— Serul imun eterolog trebuie să fie administrat pe căile cele mai eficiente. Calea intramusculară și calea intravenoasă sînt cele mai potrivite căi de administrare a serului imun eterolog. Au fost părăsite alte căi de administrare utilizate în trecut (subcutanată, intrarahidiană, intraperitoneală). Calea intravenoasă este indicată în cazurile foarte grave, în care nu se mai poate aștepta resorbția serului administrat pe cale intramusculară. Administrarea pe această cale necesită o deosebită supraveghere medicală. Calea intramusculară este cea mai utilizată.

În practică, de obicei, dacă testele arată lipsa de sensibilizare la serul de cal, se injectează cam 3/4 din ser pe cale intramusculară și 1/4 pe cale intravenoasă.

— Se iau *măsuri de profilaxie a șocului anafilactic*, care poate surveni la administrarea serului imun eterolog.

5.4.1.3. REACȚII POSTSERICE

Serurile imune eterologe pot determina și unele efecte negative, deoarece conțin proteine de animal (cal), străine de organismul uman. Se descriu 3 feluri de reacții serice : *reacția generală termică nespecifică, boala serului, șocul anafilactic.*

Patogenie. Boala serului și șocul anafilactic, avînd la bază un mecanism alergic, apar ca rezultat al unei reacții antigen-anticorp. Antigenul este proteina din serul de cal injectat, iar anticorpii anti-proteină de cal sînt prezenți în sîngele organismului, în momentul cînd se injectează serul sau sînt formați de acesta după administrarea serului. Copiii sensibilizați anterior, față de proteina din serul de cal, posedă deci anticorpi anti-proteină de cal și pot reacționa prin șoc anafilactic la introducerea serului de cal. În celelalte cazuri, după injectarea serului se dezvoltă anticorpi anti-proteină de cal, care împreună cu antigenul care persistă în sînge poate da boala serului după 6—10 zile de la injectarea serului.

Unirea dintre antigen și anticorpi se efectuează mai mult sau mai puțin violent, în diverse celule din organism sau la suprafața lor. Din aceste reacții antigen-anticorp (mai ales cînd unirea dintre antigen și anticorpi este brutală), rezultă leziuni tisulare, în special ale endoteliilor vasculare și ale celulelor mușchilor netezi, cu eliberare locală de histamină, de acetilcolină și de diferite enzime proteolitice, avînd ca rezultat perturbări importante (vasodilatație, tulburări de permeabilitate capilară, hipotensiune, edem, contracții ale mușchilor netezi).

5.4.1.3.1. REACȚIA GENERALĂ TERMICĂ NESPECIFICĂ

Este o reacție benignă, care apare în general după 24 de ore de la administrarea serului, aproape de regulă la toți cei care au primit ser imun eterolog. Reacția constă într-o mică ascensiune termică, în general în jur de 38°, senzație de durere și de căldură la locul inoculării serului. După administrarea intravenoasă, reacția poate fi mai puternică, cu influență asupra stării generale, cu frison, febră mai ridicată, urmată de transpiraţii. Copiii suportă destul de bine această reacţie. În general, o terapie simplă amendează rapid această reacţie benignă (acid acetilsalicilic şi aplicarea unei comprese umede la locul injectării).

5.4.1.3.2. BOALA SERULUI

Boala serului are un mecanism de apariţie alergic de tip tardiv. Boala serului apare după 6—10 zile de la administrarea serului eterolog: în această perioadă, se formează anticorpi faţă de proteina de cal injectată. La copiii cu teren alergic, boala serului poate să apară după o perioadă mai scurtă, iar la cei cu o reactivitate mai slabă poate să apară după o perioadă mai lungă.

În perioada actuală, cînd majoritatea serurilor sînt purificate şi concentrate, boala serului apare relativ mai rar. Apariţia ei nu poate fi prevenită.

Primele manifestări sînt: febră, eritem şi prurit la locul inoculării, adenopatii, artralgii şi erupţie generalizată.

Febra (în medie 39°) poate să apară de la început şi durează mai multe zile. Eritemul de la locul inoculării se însoţeşte, după o scurtă perioadă de timp, de o *erupţie urticariană*, pruriginoasă. Uneori, erupţia ia alte aspecte, devine rujeoliformă, rubeoliformă sau scarlatiniformă. Elementele eruptive sînt în general nestatornice, schimbîndu-şi aspectul de la o zi la alta sau chiar în aceeaşi zi. *Adenopatia* este generalizată şi uneori dureroasă. Uneori, apar şi *edeme*, în special la faţă, pleoape şi membre, cel mai periculos fiind edemul glotic, care impune o terapie de urgenţă. Rareori, apar şi manifestări nervoase (nevrite periferice, nevrită optică).

Diagnosticul pozitiv este destul de uşor, din anamneză rezultînd administrarea serului eterolog cu 6—10 zile înainte de debut. Diagnosticul diferenţial se face cu bolile eruptive ale copilului: scarlatina, rujeola, rubeola.

Tratamentul bolii serului. Regimul alimentar trebuie să nu conţină proteine şi să constea mai ales din fructe, vegetale, zarzavaturi, dulciuri şi eventual lactate. Se administrează antitermice (Acid acetilsalicilic etc.), antihistaminice (Romergan, Nilfan, Feniramin), antipruriginoase (talc sau alcool mentolat). Formele severe (erupţie intensă, febră mare, artralgii supărătoare, edem Quincke) sau cele cu complicaţii nervoase se tratează cu hormoni corticosteroizi (Prednison, Hemisuccinat de hidrocortizon).

5.4.1.3.3. ŞOCUL ANAFILACTIC

Şocul anafilactic este cea mai gravă reacţie, care poate să apară după administrarea de ser eterolog. Apare de obicei la cîteva minute şi rareori mai tîrziu, pînă la 1—2 ore după administrarea serului eterolog. Evoluţia este de obicei foarte gravă, cu moarte rapidă, dacă nu se administrează imediat, cu cea mai mare urgenţă, tratamentul intensiv adecvat.

Şocul anafilactic este rezultatul unirii brutale şi în cantitate mare a antigenului injectat (proteina de cal) cu anticorpii anti-proteină de cal; fenomenul are loc intravascular. Apare, de obicei, la organisme sensibilizate la proteina de cal, fie printr-o administrare anterioară de ser eterolog, fie printr-un contact anterior cu acelaşi alergen, pe cale respiratorie sau digestivă. Şocul anafilactic apare mai des şi este mai grav la copiii cu teren alergic, care au mai prezentat în antecedente manifestări alergice (urticarie, prurigo-strofulus, eczeme, guturai alergic, brohopneumopatii astmatiforme, astm bronşic etc.).

Şocul anafilactic apare foarte rar, 1 caz la 100 000 de inoculări cu ser eterolog.

Şocul anafilactic se instalează *brutal,* copilul se simte brusc rău, devine agitat, anxios, are senzaţie de moarte iminentă, este febril. Apare o *dispnee* importantă, faciesul este palid şi apoi cianotic ; se instalează rapid apoi *colaps circulator* cu hipotensiune, puls rapid şi imperceptibil, extremităţi reci. Copilul este acoperit cu sudori reci, pe tegumente apar *elemente urticariene* gigante şi edeme schimbătoare de la un moment la altul. Copilul prezintă fenomene digestive : greaţă, vărsături, diaree. Tabloul acesta se termină de obicei prin moarte rapidă, dacă nu se intervine cu tratament adecvat.

Tratamentul şocului anafilactic este de o *extremă urgenţă.* Se începe cu aplicarea unui garou de cauciuc, la rădăcina membrului unde s-a injectat serul eterolog, pentru a împiedica resorbţia serului, garou care se desface pentru 5 minute la fiecare 20 de minute, cu observaţia clinică permanentă a copilului. Copilul trebuie aşezat în decubit dorsal, se degajează căile respiratorii şi se iau măsuri de reanimare cardiorespiratorie (respiraţie gură-la-gură, oxigen, masaj cardiac extern). În acelaşi timp, cu cea mai mare rapiditate, se instalează o perfuzie intravenoasă cu soluţie de glucoză 5%, prin care se introduce urgent adrenalină, apoi hemisuccinat de hidrocortizon, care se repetă la nevoie. Pentru ca intervenţia să fie eficientă, medicaţia prevăzută mai sus trebuie să existe la îndemîna medicului, în momentul cînd aplică seroterapia sau seroprofilaxia cu ser imun eterolog. Această medicaţie, aplicată prompt şi în cantitate corespunzătoare, aduce de obicei rapid ameliorarea stării copilului, care urmează a mai fi supravegheat pînă la completa revenire.

Avînd în vedere gravitatea şocului anafilactic, este foarte important şi obligatoriu pentru orice medic, care aplică serul imun eterolog, să ia toate măsurile cunoscute în perioada actuală de profilaxie a şocului anafilactic.

Profilaxia şocului anafilactic. Este singura reacţie după administrarea de ser imun eterolog care poate fi prevenită, urmărindu-se aplicarea următoarelor măsuri :

— *Anamneza,* foarte amănunţită, trebuie să depisteze în antecedentele copilului eventualitatea unei sensibilizări la serul imun eterolog. Se cercetează foarte amănunţit, dacă nu are teren alergic, adică manifestări alergice în antecedente (urticarie, prurigo-strofulus, guturai de fîn, eczeme, bronhopneumopatii astmatiforme, astm bronşic etc.). Din anamneză, se stabileşte deci, dacă este vorba de un copil potenţial sensibilizat (în cazul în care se constată în anamneză date concludente) sau dacă este vorba de un copil probabil nesensibilizat. În ambele situaţii, este obligatorie testarea sensibilităţii la serul eterolog.

— *Testarea sensibilității la serul imun eterolog,* care trebuie administrat, se face prin injectarea intradermică a 0,2 ml din diluția de 1/100 a serului respectiv, pe fața anterioară a antebrațului. Reacția, care se citește după 20—30 de minute, poate da următoarele indicații : reacție negativă (nu există sensibilizare la proteina de cal) ; reacție moderat pozitivă, cu o zonă de hiperemie (10—20 mm diametru), cu eventuală infiltrație (ușoară sensibilizare la serul eterolog) ; reacție intens pozitivă, cu o zonă importantă de congestie, edem al brațului și cu stare de rău, lipotimie, paloare (stare de intensă sensibilizare la serul imun eterolog).

— *Desensibilizarea* față de serul imun eterolog se practică în funcție de datele obținute la anamneză și în funcție de rezultatele testării. Desensibilizarea realizează ca unirea dintre antigen și anticorpi să se facă lent, epuizînd treptat antigenul, prin introducerea de cantități foarte mici de antigen, în cantități crescînde, la interval de 15—20 de minute.

Dacă din anamneză și din testare nu reiese o stare de sensibilizare, atunci se aplică schema minimală de desensibilizare*, foarte scurtă, administrîndu-se subcutanat 0,25 ml ser eterolog diluat 1/10, apoi (după 30 de minute), dacă un apare nici o reacție, se injectează subcutanat 1 ml ser nediluat, apoi (după 30 de minute), dacă nu apare nici o reacție, se injectează toată cantitatea de ser eterolog intramuscular.

Dacă din anamneză sau/și din testare reiese o sensibilizare moderată a copilului față de serul imun eterolog, atunci desensibilizarea va fi de durată mai mare (la început intradermic, apoi subcutanat), după următoarea schemă :

Diluția	*Cantitatea*	*Diluția*	*Cantitatea*
1/1 000	0,2 ml	1/10	0,2 ml
1/1 000	0,4 ml	1/10	0,4 ml
1/1 000	0,6 ml	1/10	0,6 ml
1/100	0,2 ml	Nediluat	0,2 ml
1/100	0,4 ml	Nediluat	0,4 ml
1/100	0,6 ml	Nediluat	0,6 ml
		Nediluat	1,0 ml

Dacă din anamneză și din testare rezultă o stare de intensă sensibilizare la serul imun eterolog, dacă este posibil, se renunță la administrarea de ser eterolog (înlocuindu-l cu imunoglobulină umană specifică (anti-). Dacă, totuși, este obligatorie administrarea serului imun eterolog, se va face o desensibilizare cu durata mai mare, începînd cu diluții mai mari (1/10 000 sau chiar 1/100 000), sub protecția de antihistaminice (Romergan) și hemisuccinat de hidrocortizon, înainte, în timpul și după administrarea serului, sub o supraveghere medicală continuă și foarte atentă.

---

* Recomandată de Ministerul Sănătății.

Administrarea întregii cantități de ser, se face după terminarea schemei de desensibilizare (pentru calea de administrare vezi *5.4.1.2.* De subliniat, că se utilizează calea intravenoasă, numai în cazurile în care anamneza și testele au indicat lipsa de sensibilizare la serul eterolog.

— *Trusa de urgență,* pentru tratamentul urgent al șocului anafilactic, trebuie să existe la îndemîna medicului în tot timpul testării și administrării serului eterolog și cel puțin 30 de minute după terminarea injectării cantității totale de ser.

Trusa de urgență, pentru tratamentul șocului anafilactic, trebuie să conțină : seringă sterilă, 1 perfuzor, 1 flacon cu glucoză 5%, adrenalină 1‰ (fiole), efedrină (fiole), hemisuccinat de hidrocortizon (4—6 fiole), Romergan (fiole), calciu gluconic (fiole).

După administrarea integrală a serului imun eterolog, este prudent a mai menține copilul în incinta unității sanitare, în repaus la pat, la o temperatură convenabilă, în supraveghere medicală, încă 4—6 ore, pentru a fi siguri de evoluția lui favorabilă și de trecerea perioadei de pericol. Administrarea serului eterolog trebuie consemnată în fișa copilului, iar aparținătorilor trebuie să li se aducă la cunoștință ce anume s-a injectat copilului, pentru ca la o eventuală posibilă administrare ulterioară de ser eterolog să atragă atenția medicului asupra acestui lucru.

5.4.2. IMUNOGLOBULINE UMANE

5.4.2.1. DATE GENERALE

Imunoglobulinele umane, care reprezintă substratul anticorpilor specifici din sîngele uman și constituie un element important de imunitate specifică pasivă, sînt utilizate în locul serurilor imune eterologe, avînd două avantaje față de acestea : sînt proteine umane omologe și deci nu determină reacțiile adverse ale serurilor eterologe ; sînt îndepărtate din organismul în care au fost injectate mai lent, asigurînd o imunitate pasivă de durată mai lungă pînă la 30 de zile.

Imunoglobulinele umane reprezintă fracțiunea gammaglobulinelor, conținînd aprox. 98% din anticorpi. Ele sînt de 2 feluri :

— Imunoglobuline umane *normale* sau *standard,* obținute din amestecuri de plasmă provenită de la un număr mare de persoane normale, avînd denumirea comercială de Gamma-globulină (10% sau 16%).

— Imunoglobuline umane *specifice anti-* sînt obținute din plasma unor persoane imunizate cu un antigen (vaccin sau anatoxină). În țara noastră, se produc următoarele imunoglobine umane, specifice : anti-pertussis, anti-rabie, anti-rujeolă, anti-rubeolă, anti-tetanos, anti-variolă, antiherpetică, anti-parotidită epidemică. Se mai pot prepara și imunoglobuline umane specifice anti-varicelă zoster și anti-hepatită de tip B.

Imunoglobulinele sînt formate din 2 lanțuri peptidice ușoare și 2 lanțuri peptidice grele, fiecare conținînd aprox. 110 aminoacizi. Prin imunoelectroforeză, se separă 5 clase : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Clasa IgG (75—80%) conține majoritatea anticorpilor, repartizați în sectorul extravascular. Clasa IgA conține 15—20% din anticorpi, repartizați în mod egal în sectorul vascular și extravascular. Imunoglobulinele A se află în secrețiile mucoasei respiratorii și digestive și au rol important în apărarea antiinfecțioasă locală. Clasa IgM conține 5—10% din anticorpi, mai ales cei față de bacilii gramnegativi (vezi și *3.3.2.1.*).

Imunoglobulinele umane specifice anti- sînt preparate în concentrație de 10% și de 16%. Se administrează la copil în doză de 0,2—0,4 ml și uneori chiar 1 ml/kilocorp, strict intramuscular. Toleranța locală și generală a imunoglobulinelor umane este foarte bună. Singura reacție care poate apărea este o ușoară reacție dureroasă locală. Injectarea pe cale intravenoasă a imunoglobulinelor umane este total contraindicată. Există și preparate speciale de imunoglobuline, care se administrează pe cale intravenoasă (Gamma-Veinin), care au fost fabricate și puse în uz și în țara noastră. Avantajul acestui produs ar fi obținerea rapidă a unei concentrații mari de anticorpi în sînge, cu o semiviață de 20—21 zile și evitarea durerii, prezente la administrarea intramusculară.

5.4.2.2. UTILIZAREA PROFILACTICĂ A IMUNOGLOBULINELOR UMANE

Deși numărul copiilor vaccinați împotriva a variate boli infecțioase crește an de an, totuși imunoglobulinele umane continuă să rămînă o armă profilactică de mare utilitate.

O acțiune antiinfecțioasă semnificativă se realizează, în primul rînd, prin anticorpii neutralizanți față de virusuri și prin anticorpii anti-toxine, care au efect protector atunci cînd sînt prezenți într-un titru eficace, în sînge și limfă, înainte sau imediat după infecție, în perioada de existență a viremiei sau a toxemiei. Virusurile și toxinele, care au pătruns în celulele-gazdă, nu mai sînt influențate de anticorpii neutralizanți. Mai tîrziu, o doză puternică de anticorpi neutralizanți poate cel mult împiedica o propagare extracelulară și mai mare a agentului patogen.

Pentru a preveni o infecție virală sau o infecție bacteriană cu exotoxemie, se poate recurge la o imunoprofilaxie, administrînd fie imunoglobuline umane specifice anti-, fie uneori imunoglobuline umane standard.

Deocamdată, obținerea imunoglobulinelor umane specifice anti- întîmpină diferite dificultăți și, din această cauză, ele nu sînt mereu la dispoziție, în momentul cînd sînt necesare.

Utilizarea profilactică a imunoglobulinelor umane poate fi grupată în 3 categorii de indicații.

Indicații majore :

— *Hepatita virală acută de tip A.* Efectul protector al imunoglobulinelor standard în această boală este sigur. În funcție de doză, se obține atenuarea tabloului clinic sau suprimarea totală a infecției. Acest efect protector se explică prin faptul că marea majoritate a donatorilor posedă anticorpi anti-virus hepatitic A, deoarece fiind adulți au trecut sigur printr-o infecție clinică sau inaparentă cu acest virus. Această profilaxie este indicată în epidemiile de hepatită virală A din colectivități închise sau deschise (școli, grădinițe etc.), la persoanele foarte expuse (copii mici, femei gravide), ca și la persoanele care călătoresc spre țări unde hepatita virală A este endemică și condițiile de igienă sînt precare.

— *Hepatita virală acută de tip B.* Pentru acest tip de hepatită virală, efect profilactic au numai imunoglobulinele umane specifice anti-HBs, care conțin anticorpi capabili de a fixa antigenul de suprafață al hepatitei de tip B (AgHBs). Indicațiile administrării acestor imunoglobuline sînt : probabilitate mare de pătrundere a virusului hepatitic B, printr-o plagă (înțepătură, tăietură etc.), în care a pătruns un produs conținînd AgHbs (sînge, plasmă), la personal medico-sanitar, mai ales în laboratoare, în care se manipulează astfel de produse sau cu ocazia recoltărilor de sînge la bolnavi ; transfuzie accidentală de sînge sau derivați de sînge AgHBs-pozitive ; expunere foarte mare prin contact direct cu bolnavul, mai ales la copii de vîrstă mică.

Imunoglobulinele umane specifice anti-AgHBs trebuie administrate, la cel mult 4 zile de la momentul infecției. Doza trebuie să fie adecvată și eventual repetată la interval de 2—3 luni.

— *Tetanosul.* În plăgile tetanigene, în care este necesară profilaxia antitetanică, printr-o imunizare pasivă, se utilizează imunoglobulinele umane specifice anti-tetanos, în doză de 250—500 U., în loc de serul antitetanic eterolog.

Indicații selective :

— *Rubeola.* Imunoglobulinele umane specifice anti-rubeolă sînt utilizate în caz de contact de rubeolă la gravide, în primele 3 luni de sarcină, pentru prevenirea embriopatiei rubeolice.

— *Vaccinarea antivariolică și complicațiile ei.* Imunoglobulinele umane specifice anti-variolă sînt obținute din serul unor donatori, recent imunizați antivariolic. Acestea pot fi utilizate pentru prevenirea unor complicații postvaccinale, în general benigne, dar sînt puțin eficace în vaccina generalizată gravă. Utilitatea acestor imunoglobuline specifice în prevenirea encefalitei postvaccinale este greu de dovedit. Sînt indicate cînd primovaccinarea antivariolică se face tardiv (la 3—18 ani), în scopul inhibării sau atenuării viremiei postvaccinale și pentru a preveni complicațiile. Nu a fost dovedită o protecție temporară împotriva variolei.

— *Rujeola.* În profilaxia rujeolei, se utilizează imunoglobulinele normale (standard), care provin de la donatori adulți și au deci un titru foarte mare de anticorpi antirujeolici, sau imunoglobulinele umane specifice anti-rujeolă. Se utilizează la copii nevaccinați antirujeolic, contacți de rujeolă, bolnavi de diferite boli (tuberculoză, leucemie, disglobulinemie congenitală etc.), sau aflați sub tratament cu corticosteroizi sau cu imunosupresoare.

— *Varicela.* Imunoglobulinele umane specifice anti-varicelă (zoster) sînt utile în special la copii cu leucemie, la copii cu grave deficiențe imunitare sau care se află sub tratament imunosupresiv. Administrarea lor se face la cel mult 3 zile după contact.

— *Oreion.* Imunoglobulinele umane specifice anti-parotidită epidemică (antiurliene) au o eficacitate contestată de mulți autori, deoarece nu asigură o protecție sigură, dar pot reduce riscul complicațiilor oreionului (orhită, ovarită, pancreatită).

— *Tusea convulsivă.* Imunoglobulinele umane specifice anti-pertussis dau, de asemenea, rezultate îndoielnice, dar totuși sînt indicate, profilactic și terapeutic, la sugar, la nou-născut și la copii de vîrstă mică, deoarece în aceste cazuri complicațiile și mortalitatea apar într-un procent crescut.

— *Rabia.* Imunoglobulinele umane specifice anti-rabie sînt utilizate în profilaxia rabiei, pentru a înlocui serul antirabic eterolog, atunci cînd acesta este indicat, în anumite plăgi rabigene (mușcături la față, gît etc. ; animale suspecte sau sigur turbate).

5.4.2.3. UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A IMUNOGLOBULINELOR UMANE

Tratamentul substitutiv în agammaglobulinemii. Carența totală sau parțială a anticorpilor umorali se întovărășesc, de obicei, de o predispoziție excesivă la infecții bacteriene acute recidivante și la infecții cronice. Hipo- sau agammaglobulinemia, congenitală sau dobîndită, reprezintă indicații sigure de terapie de substituție cu imunoglobuline umane normale (standard). Anticorpii antibacterieni determină opsonizarea germenilor, care asigură aderența germenilor la suprafața fagocitelor și ingestia lor ulterioară. Cantitatea de anticorpi necesară pentru opsonizarea bacteriilor este mult mai mare decît cea necesară pentru neutralizarea virusurilor sau a exotoxinelor. În afară de indicația administrării profilactice și terapeutice a imunoglobulinelor umane în agammaglobulinemiile congenitale și în cele cîștigate și tranzitorii, acestea mai sînt indicate la copiii menținuți timp îndelungat în tratament cu citostatice sau cu imunosupresoare. În tratamentul hipogammaglobulinemiilor tranzitorii ale copiilor in vîrstă de 0—6 luni, imunoglobulinele umane reprezintă medicamentul de elecție. Această carență imunitară, de obicei benignă și de scurtă durată, necesită în cele mai multe cazuri numai 1 sau 2 doze.

În carențele congenitale imunitare, precoce sau tardive, pentru a reduce frecvența infecțiilor acute, imunoglobulinele se administrează la fiecare 4—6 săptămîni.

Infecțiile cronice ale căilor respiratorii și ale intestinului, caracteristice stărilor de hipo- și agammoglobulinemie congenitală nu beneficiază de terapia cu imunoglobuline. Șansele de succes în profilaxia și terapia cu imunoglobuline sînt limitate, atunci cînd deficiențele imunitare sînt și umorale și celulare.

Tratamentul cu imunoglobuline în infecții bacteriene la copii cu stare imunologică normală. În aceste cazuri, s-a constatat o acțiune favorabilă a tratamentului cu imunoglobuline, atît la infecțiile bacteriene, cît și în unele infecții virale. Rezultatele sînt bune, ca tratament adjuvant, în infecțiile sistemice grave (septicemii, meningite, bronhopneumonii etc.), imunoglobulinele avînd facultatea de a opsoniza unii germeni și de a neutraliza exotoxine bacteriene, prin conținutul lor mare în antitoxine. Asocierea antibiotice + imunoglobuline, în aceste cazuri, creează condiții optime pentru un tratament eficace.

Utilizarea terapeutică a imunoglobulinelor umane poate fi luată în discuție, atunci cînd se apreciază că un bolnav nu dispune de o apărare umorală suficientă față de infecții. Infecțiile bacteriene, localizate, uneori cronice, nu răspund la tratament cu imunoglobuline.

În ultimul deceniu, se încearcă producția de preparate, care pe lîngă fracțiunea IgG, să conțină și fracțiunea IgM, activă asupra infecțiilor cu bacili gramnegativi ; aceste preparate ar putea fi foarte utile în septicemiile cu bacili gramnegativi, care domină etiologia în septicemiile primului an de viață.

S-au realizat și preparate conținînd numai IgA, utilizate în tratamentul infecțiilor cronice ale căilor respiratorii, în sinuzite, amigdalite repetate.

5.4.3. VACCINURI UTILIZATE ÎN SCOP TERAPEUTIC

Uneori, unele vaccinuri sînt utilizate în scop terapeutic.

Vaccinul antibrucelos curativ și *vaccinul antitularemic viu* sînt utilizate în tratamentul brucelozei și, respectiv, al tularemiei cronice. Aceste boli fiind foarte rare astăzi, importanța acestor vaccinuri este mică.

Vaccinul antistafilococic este folosit, cu oarecare succes, în tratamentul unor infecții stafilococice recidivante (furuncule, abcese etc.).

O altă indicație terapeutică se profilează pentru *vaccinul antipneumococic*, preparat din antigene capsulare, provenite din cele mai frecvente serotipuri. El este util pentru suprimarea recidivelor, în cazurile de meningită pneumococică recidivantă.

5.5. TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN (ANTIBIOTICOTERAPIA)

Introducerea substanțelor antibacteriene în terapia bolilor infecțioase a constituit un eveniment cu totul deosebit, care a influențat profund lupta împotriva infecțiilor și a adus beneficii considerabile stării de sănătate a omenirii.

Introducerea terapiei antimicrobiene s-a realizat în 1935 prin sulfamidă, urmată în 1940 de penicilină. După peste 4 decenii, au fost izolate peste 5 000 substanțe antibacteriene, dintre care au rămas în uz numai aproape 100.

Cercetările s-au îndreptat mai ales pentru descoperirea de noi substanțe cu acțiune asupra unor bacterii rezistente sau cu rezistență variabilă la antibiotice (de ex. stafilococul, bacilii gramnegativi etc.), care produc mai frecvent infecții grave, inclusiv la copil.

Cu toate cercetările efectuate în ultimii 40 de ani, nu s-a descoperit încă antibioticul ideal, care să fie foarte activ pe microorganism și lipsit de nocivitate pentru organismul uman, să difuzeze bine în toate țesuturile, unde se află agentul patogen, să fie activ și neiritant, să nu favorizeze apariția de rezistență microbiană, să fie stabil, să nu provoace reacții adverse și să nu fie costisitor. În ultimii ani, nu s-a mai descoperit nici o nouă clasă de antibiotice, ci s-au adus numai ameliorări ale unor antibiotice deja cunoscute.

5.5.1. DATE GENERALE

Prin *antibiotice*, se înțeleg substanțele antimicrobiene, produse ca rezultat al metabolismului unui microorganism (penicilinele, streptomicina etc.). Prin *chimioterapice*, se înțeleg substanțele chimice, cu acțiune antimicrobiană, realizate prin sinteză chimică. Deoarece antibioticele au început să fie produse parțial sau integral pe cale sintetică, denumirea cea mai corectă ar fi de *substanțe antimicrobiene*, cuprinzînd antibioticele și chimioterapicele.

Clasificarea substanțelor antimicrobiene se poate face după diverse criterii : structura chimică, mod de acțiune, spectru de activitate. Nici una din clasificări nu este încă satisfăcătoare. Cea mai acceptată ar fi clasificarea care unește spectrul de acțiune cu structura chimică, așa cum o vom prezenta și noi în cursul expunerii.

Fiecare substanță antimicrobiană are o *denumire comună internațională* (D.C.I.) și variate *denumiri comerciale*. Medicul trebuie să cunoască în orice caz D.C.I., dearece aceasta este mereu trecută alături de denumirea comercială.

Mecanism de acțiune. Substanțele antimicrobiene acționează fie prin distrugerea bacteriilor — *efect bactericid*, fie prin oprirea multiplicării bacteriene — *efect bacteriostatic*. Eliminarea finală a germenilor, în cazul acțiunii bacteriostatice este realizată de forțele proprii de apărare ale organismului.

Distincția între activitatea bactericidă și bacteriostatică este, de multe ori, mai mult de ordin cantitativ, în funcție de nivelul de antibiotic realizat (de ex., eritromicina, bacteriostatică în doze mici, devine bactericidă în doze mari). Menținerea pe o durată mai mare a nivelului terapeutic are o importanță deosebită pentru substanțele bacteriostatice, care au nevoie de o durată mai lungă de administrare. Acțiunea acestora este favorizată și de efectul sinergic al dezvoltării forțelor de apărare specifice ale organismului.

În clinică, se preferă substanțele bactericide, pentru efectul lor mai rapid sterilizant, îndeosebi în infecțiile severe acute (spticemii, meningite, bronhopneumonii etc.), în infecțiile cu evoluție cronică și recidivantă, ca și în infecțiile apărute pe organisme tarate, cu posibilități slabe de apărare.

Substanțele bacteriostatice sînt preferate mai ales în tratamentul infecțiilor ușoare sau medii, dar ele trebuie administrate timp mai îndelungat, în doze adecvate ; ele sînt mai eficace pe organismele cu o capacitate bună de apărare.

Mecanismul de acțiune biochimic al substanțelor antibacteriene în parte cunoscut, este variat și complex.

Astfel, penicilinele biosintetice și semisintetice, ca și cefalosporinele, acționează în stadiul de multiplicare a germenilor, prin inhibiția sintezei sau funcției peretelui celular.

Colistina și polimixina acționează prin afectarea funcției membranei citoplasmatice, acțiune care se exercită și în perioada de repaus a germenilor.

Cloramfenicolul, eritromicina, kanamicina, gentamicina, tetraciclina și lincomicina acționează prin inhibarea sintezei proteinelor în bacterii, activitate care este maximă în perioada de multiplicare a germenilor, dar care se exercită și în faza de repaus a acestora.

Cotrimoxazolul inhibă creșterea bacteriilor, prin intervenția unor metaboliți esențiali analogi, realizînd un antagonism competitiv asupra producției de acid folic bacterian, în două puncte diferite de formare a acestuia, avînd ca rezultat acțiunea bactericidă.

Farmacocinetică. Pentru a asigura eficiența terapiei cu substanțe antimicrobiene, medicul trebuie să cunoască circulația acestora în organism, de la absorbție și pînă la eliminare, cantitatea de medicament care ajunge la locul infecției și cît timp rămîne acolo.

Absorbția la nivelul tubului digestiv depinde de calitățile antibioticului, de pătrunderea lui prin membrana tubului digestiv, precum și de starea tubului digestiv, irigarea acestuia și motilitatea intestinală, orarul alimentar etc. Astfel, tetraciclina se absoarbe 60—70%, doxiciclina 90%, ampicilina 30—40%, amoxicilina 80—90%.

Concentrația serică sau *nivelul seric* al substanței antimicrobiene depinde de : ritm de administrare, absorbție, difuziune, repartiție în țesuturi și în lichidele organismului, eliminare etc. Este foarte importantă obținerea de concentrații serice active în focarul infecțios.

Biodisponibilitatea unui antibiotic se definește ca durata în timp și proporția în care un medicament ajunge la locul de acțiune în formă activă.

Timpul de înjumătățire reprezintă durata în ore, în care concentrația serică maximă a antibioticului scade la jumătate. În funcție de acest timp, se aleg intervalele de administrare, pentru a se asigura concentrația optimă eficace și a împiedica o acumulare prea mare (toxică) a acesteia. Acest timp depinde de calitățile substanței antimicrobiene și de factorii individuali, mai ales de funcția hepatică și renală.

Difuziunea tisulară variază, în raport cu substanța antimicrobiană și cu diferitele organe, țesuturi și compartimente ale organismului ; difuziunea este diferită în organe, după cum acestea sînt sănătoase sau bolnave.

Pătrunderea în țesuturi este favorizată de : dimensiunea moleculară mică, solubilitatea de lipide, starea de ionizare, gradul de irigare sanguină a țesutului respectiv.

Legarea de proteine, fenomen care trebuie cunoscut, se face în proporție variabilă, în raport cu substanța antimicrobiană, partea fixată de proteine fiind inactivă. Această legătură este reversibilă, eliberîndu-se permanent substanța fixată.

În practică, se preferă antibioticele care se leagă de proteine într-o proporție mai redusă. Astfel, cefalosporinele, ampicilina, aminoglicozidele, colistina, izoniazida se fixează puțin (0—25%). Penicilina G, tetraciclina, lincomicina, eritromicina, cloramfenicolul se fixează într-o proporție medie (30—70%). Oxacilina și acidul nalidixic se fixează cel mai mult (peste 80%).

Difuziunea cea mai bună în țesuturi, în general, este realizată de : peniciline, cefalosporine, eritromicină, tetracicline, rifampicină, lincomicină. Difuziunea tisulară este mai redusă la : aminoglicozide, polimixine, nitrofurani, acid nalidixic.

Difuziunea în lichidul cefalorahidian și în sistemul nervos central depinde de gradul de cuplare cu proteinele plasmatice (numai porțiunea liberă difuzează) și de liposolubilitatea antimicrobiană (cele liposolubile trecînd în proporție mai mare). Cotrimoxazolul și cloramfenicolul pătrund foarte bine în L.C.R. Penicilina G, ampicilina, rifampicina, tetraciclina, colistina, lincomicina realizează o pătrundere medie în L.C.R. (10—30% din concentrația sanguină). Oxacilina, gentamicina, kanamicina, eritromicina pătrund în cantități foarte reduse în L.C.R., fără importanță pentru terapie (sub 10% din concentrația sanguină).

Metabolismul substanțelor antimicrobiene. În organism, substanțele antimicrobiene sînt degradate pînă la metaboliți inactivi, în majoritatea cazurilor, cel mai cunoscut mecanism fiind de glicuronoconjugare (cloramfenicol și sulfamide).

În organismul copilului, aceste procese variază în funcție de : factori genetici (lipsa unor enzime), vîrstă (nou-născut), stare de nutriție, cale de administrare. Imaturitatea funcțională a nou-născutului, mai ales a funcțiilor ficatului, împiedică metabolizarea cloramfenicolului și deci inactivarea și eliminarea lui. Așa se explică apariția tulburărilor toxice de variate gravități, culminînd cu sindromul cenușiu, complicație gravă letală, care poate să apară la nou-născut, prin aplicarea unui tratament cu cloramfenicol în doze uzuale.

Excreția substanțelor antimicrobiene se face prin rinichi, ficat (bilă), prin fecale și prin salivă. Prin rinichi, eliminarea se face prin filtrare glomerulară sau excreție tubulară (cotrimoxazol, nitrofurantoină, acid nalidixic, sulfamide, cefalosporine, ampicilină, eritromicină, tetraciclină, rifampicină), asigurîndu-se astfel și o acțiune eficace împotriva infecțiilor urinare. Aminoglicozidele se elimină prin rinichi, dar uneori se acumulează, la acest nivel, putînd da reacții toxice.

Prin bilă, realizînd o concentrație mare la acest nivel, se elimină ampicilina, motiv pentru care este indicată în infecții biliare. Eritromicina, tetraciclina și rifampicina realizează, de asemenea, concentrații active în bilă.

Prin fecale se elimină rifampicina, eritromicina, tetraciclina, ampicilina, ca și substanțele antibacteriene care nu se absorb și care realizează concentrații mari la nivelul intestinului, ca : furazolidona, colistina, polimixina, neomicina etc.

În majoritatea cazurilor, eliminarea acestor substanțe se face sub formă activă, dar uneori și sub formă inactivă (de ex., cloramfenicolul se elimină prin bilă și prin urină sub formă inactivă).

Rezistența microbiană. Aceasta poate fi *naturală* sau *dobîndită*.

Rezistența naturală este prezentă în mod spontan și constant la un germen și se transmite genetic (de ex., rezistența la penicilină a bacililor gramnegativi).

Rezistența dobîndită se dezvoltă, în mod secundar, prin mai multe mecanisme, la unele bacterii, de obicei sensibile la respectivele antibiotice :

— prin mutație (cromozomială), determinată de un tratament cu substanțe antibacteriene incorect condus, care se transmite vertical la descendenții bacterieni ;

— prin transfer (plasmidic sau extracromozomial) de material genetic aflat în plasmide, purtător al rezistenței microbiene, de unele bacterii la alte bacterii sensibile pînă atunci. Acest tip de rezistență apare mai ales la enterobacterii și la stafilococ. Rezistența plasmidică se transmite și orizontal, interbacterian ;

— prin adaptare, în cursul tratamentului cu substanțe antimicrobiene.

Rezistența germenilor la eritromicină, lincomicină, rifampicină se instalează rapid ; la penicilină, cloramfenicol, tetraciclină, neomicină, kanamicină și altele, rezistența se instalează mai lent.

Spectrul antibacterian. În funcție de întinderea domeniului de activitate, substanțele antibacteriene se împart astfel :

— Substanțe antibacteriene cu *spectru îngust,* unele cu acțiune pe coci (grampozitivi și gramnegativi) și pe bacili grampozitivi (spectru de tip „penicilinic“), și altele cu acțiune pe bacili gramnegativi (spectru de tip „aminoglicozidic“).

— Substanțe antibacteriene cu *spectru larg,* cu acțiune pe coci (grampozitivi și gramnegativi) și bacili grampozitivi și pe bacili gramnegativi.

Tabelul 5. I

Clasificarea substanțelor antimicrobiene în funcție de spectrul de acțiune și de structura chimică

A. Substanțe antimicrobiene cu spectru de tip penicilinic

Betalactamine

Peniciline naturale

— Penicilina G (benzilpenicilina)
— Penicilina V
— Benzatinpenicilina

Peniciline semisintetice

Antistafilococice :
— Oxacilina
— Nafcilina
— Cloxacilina
Cu spectru lărgit :
— Ampicilina
— Pivampicilina
— Amoxicilina

Active pe piocianic :
- Carbenicilina
- Ticarcilina
- Azlocilina
- Mezlocilina

Cefalosporine

Generaţia I :
- Cefradina
- Cefazolina

Generaţia II :
- Cefamandola
- Cefoxitina

Generaţia III :
- Cefotaxima
- Cefsulodina
- Moxalactam

Alte betalactamine

- Tienamicina
- Acidul clavulanic

Macrolide

- Eritromicina
- Spiramicina
- Oleandomicina

Antibiotice cu structuri variate

- Lincomicina
- Clindamicina
- Rifampicina
- Vancomicina

B. *Substanţe antimicrobiene cu spectru de tip aminoglicozidic*

Aminoglicozide

- Streptomicina
- Kanamicina
- Amikacina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Sisomicina
- Spectinomicina
- Neomicina
- Netilmicina

Polipeptide

- Polimixina B
- Colistina

C. *Substanţe antimicrobiene cu spectru larg*

- Cloramfenicol
- Tetraciclina
- Doxiciclina
- Rolitetraciclina

D. *Alte substanțe antimicrobiene*

Sulfamide

- — Sulfizoxazol sau sulfafurazol (Neoxazol)
- — Sulfafenazol
- — Ftalilsulfatiazol
- — Sulfasalazina (Salazopyrin)
- — Sulfametoxidiazina (Sulfametin)

Asocieri

- — Cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol)
- — Sulfadoxină + pirimetamină (denumire comercială Fansidar)
- — Sulfametoxipirazina + pirimetamina (denumirea comercială Antemal)

Nitrofurani

- — Nitrofurantoina
- — Furazolidona

Substanțe active în infecții urinare

- — Acid nalidixic

Antituberculoase majore

- — Streptomicina
- — Rifampicina
- — Izoniazida
- — Etambutol

5.5.2. INDICAȚII GENERALE ALE SUBSTANȚELOR ANTIMICROBIENE

Substanțele antimicrobiene sînt folosite în imensa majoritate a cazurilor în scop terapeutic, în variate boli infecțioase, și rareori se utilizează și în scop profilactic.

Indicația terapeutică constituie indicația de bază a substanțelor antimicrobiene. Se administrează în majoritatea bolilor infecțioase bacteriene constituite. Terapia cu substanțe antimicrobiene va fi descrisă atît la prezentarea fiecărui antibiotic în parte, cît și în partea specială la prezentarea celor mai importante boli infecțioase ale copilului.

Indicațiile profilactice cele mai importante ale substanțelor antimicrobiene sînt următoarele :

— profilaxia malariei, la cei care călătoresc în zone endemice de malarie ;

— profilaxia tuberculozei, la contacții de familie cu IDR pozitiv ;

— profilaxia reumatismului articular acut, în infecțiile cu streptococ beta-hemolitic ;

— profilaxia endocarditei, la purtători de leziuni valvulare, în caz de operații dentare sau intervenții pe focare septice ;

— profilaxia endocarditei, în operațiile pe cord deschis ;

— profilaxia difteriei, la purtătorii de bacili difterici ;

— profilaxia infecției meningococice, la contacții de meningită meningococică ;

— profilaxia tusei convulsive, la contacţii siguri şi nevaccinaţi ;
— profilaxia tetanosului, în caz de plăgi tetanigene ;
— profilaxia holerei, la contacţi, în mediu epidemic ;
— profilaxia infecţiei de laborator cu bacil tific sau în caz de consum de apă contaminată cu bacil tific ;
— profilaxia rickettsiozelor ;
— profilaxia infectării, în caz de fracturi deschise, fracturi craniene ;
— profilaxia infecţiilor urinare recidivante.

Este bine a evita aplicarea substanţelor antibacteriene în scop profilactic în alte situaţii decît cele mai sus enumerate. În caz de lărgire peste măsură a aplicării profilactice a antibioticelor, există pericolul apariţiei unor populaţii de bacterii rezistente la antibiotice.

5.5.3. REACŢII ADVERSE ALE SUBSTANŢELOR ANTIMICROBIENE

Substanţele antimicrobiene, pe lîngă efectul dorit în terapia infecţiilor, pot produce şi alte efecte nedorite, uneori periculoase. Gama acestor reacţii adverse, produse de substanţele antimicrobiene, este foarte mare. Medicul, prescriind substanţe antimicrobiene, trebuie să aibă în vedere două aspecte, şi anume :

— Trebuie să aprecieze just atît efectul terapeutic, cît şi riscul reacţiilor adverse. Sînt situaţii cînd pericolul reacţiilor adverse exclude un antibiotic din terapie. De ex., unui copil cu o boală infecţioasă, care prezintă concomitent o perturbare serioasă a funcţiei renale, nu i se poate administra gentamicina, antibiotic nefrotoxic, care ar putea agrava insuficienţa renală.

— Apariţia unor efecte secundare, ca febra sau erupţia cutanată, creează dificultăţi de diagnostic importante, dacă medicul nu are cunoştinţe temeinice în acest domeniu.

Din totalul patologiei medicamentoase, proporţia reacţiilor adverse după substanţe antimicrobiene se cifrează cam la 5%.

Reacţiile adverse la substanţele antimicrobiene se pot împărţi astfel : intoleranţe locale, toxice, alergice, perturbări biologice.

5.5.3.1. INTOLERANŢA LOCALĂ

Aceste reacţii adverse apar la locul de administrare. Astfel, aproape toate substanţele antimicrobiene, care se administrează pe cale orală, pot determina tulburări la nivelul stomacului (epigastralgii, greaţă, vărsături), dar mai frecvent acestea sînt produse de tetraciclină şi cloramfenicol. Pentru prevenirea acestor reacţii, administrarea se face după mese sau concomitent se dau pansamente gastrice.

Administrarea intramusculară poate produce dureri sau noduli la locul de injectare. Pentru prevenirea acestora, este bine ca diluţia antibioticului să se facă în soluţie fiziologică şi să nu se depăşească o anumită concentraţie (de ex., 100 000 U./ml, pentru penicilina G).

Administrarea pe cale intravenoasă poate produce flebite, prin iritaţie chimică. Mai frecvent, rolitetraciclina (Reverin, Solvocilin) produce asemenea iritații. Pentru prevenirea lor, se schimbă frecvent vena de administrare.

Administrarea intrarahidiană a antibioticelor poate provoca reacții adverse, dacă se depășește doza admisă. Astfel, depășirea dozei permise de penicilină G, pe cale intrarahidiană, produce convulsii sau hemoragii meningocerebrale sau chiar moartea copilului. În prezent, dacă este indicat, la copil, se introduce intrarahidian gentamicină, care este bine suportată, în doza de 1—2 mg.

5.5.3.2. REACȚII ADVERSE TOXICE

Toxicitatea substanțelor antimicrobiene se poate realiza acut (prin supradozare) sau cronic prin tratamente prelungite. Efectele toxice ale substanțelor antimicrobiene se pot exercita pe variate organe ale copilului.

Efectele toxice asupra rinichiului se manifestă prin perturbarea funcției renale de variate intensități, pînă la insuficiență renală acută. Leziunile nefrotoxice sînt mai frecvente la cei cu atingeri renale anterioare, ca și la cei care primesc mai frecvent antibiotice. Leziunile produse de antibiotice la nivelul rinichiului sînt variabile : necroză tubulară, nefrită interstițială, glomerulonefrită acută, vascularită, nefropatii obstructive.

Substanțele antimicrobiene care produc mai frecvent efecte toxice renale sînt următoarele : kanamicina, vancomicina, gentamicina, și colistina injectabilă, cefalosporinele, tetraciclina, amfotericina B, rifampicina etc.

După cum se poate observa, aminoglicozidele dau cel mai frecvent efecte toxice renale, deoarece se acumulează în rinichi, în celulele tubulare renale, și nu în interstițiu. Aceste antibiotice persistă cîteva săptămîni în celulele renale, după oprirea administrării. Mecanismul intim al lezării renale este necunoscut și prevenirea este deci dificilă. Aminoglicozidele se elimină pe cale urinară, sînt filtrate și reabsorbite. Reabsorbția lor nu urmează calea obișnuită de reabsorbție a acizilor sau bazelor slabe, ci există un fenomen de competiție între captarea acizilor aminați și a aminozidelor. După mulți autori, aminoglicozidele sînt aproape exclusiv incluse în lizozomi, după alții ele pot fi găsite și în nucleu și în mitocondrii. Prezența tulburărilor funcționale renale duce la acumularea aminoglicozidului în sînge, generînd efecte toxice neurologice.

Cefalosporinele exercită nefrotoxicitatea prin leziuni de necroză tubulară acută.

Polimixinele pot produce leziuni la nivelul celulelor tubilor renali.

Sulfamidele pot produce acțiune nefrotoxică prin cristalizare la nivelul tubilor, producînd nefropatie obstructivă.

Cotrimoxazolul determină leziuni renale mai rar, mai ales la cei cu deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Rifampicina este una din ultimele substanțe antimicrobiene, la care s-a constatat producerea de leziuni nefrotoxice, pe glomerul și pe tub, ajungînd pînă la insuficiența renală acută, care necesită dializă renală.

Pentru evitarea acestor efecte nefrotoxice, se recomandă utilizarea lor numai în cazurile în care sînt strict indicate, în infecţii severe, cu germeni sensibili la acestea. De asemenea, durata tratamentului cu substanţe antimicrobiene nefrotoxice nu trebuie prea mult prelungită. O deosebită atenţie trebuie acordată copiilor cu leziuni renale anterioare, unde efectul nefrotoxic poate fi mult mai mare. În general, în această ultimă situaţie, se recomandă scăderea dozei, pentru a evita acumularea antibioticului nefrotoxic. Există variate sisteme de apreciere a dozelor de antibiotice nefrotoxice la copiii cu suferinţe renale cronice, sisteme care se apreciază în general în raport de nivelul creatininemiei.

Cu toate acestea, în practică, nu trebuie exagerat acest pericol al nefrotoxicităţii. Cu unele precauţii, privind doza, durata tratamentului şi evaluarea funcţiei renale, substanţele antimicrobiene cu potenţial nefrotoxic, mai ales aminoglicozidele, pot fi administrate fără pericol timp de 3—4 săptămîni, în infecţii severe (septicemii, endocardite, meningite grave).

Efectele toxice hepatice ale substanţelor antimicrobiene se manifestă prin modificări ale valorilor testelor de funcţionalitate hepatică, teste de citoliză pozitive, prin icter colestatic tranzitoriu sau prin sensibilizare.

Leziuni hepatice produc mai frecvent : izoniazida, rifampicina, tetraciclina, sulfamidele, eritromicina. Acestea produc leziuni hepatice în general cu icter. Reacţii mai uşoare, cu teste de citoliză pozitive (hepatite medicamentoase), pot să apară şi după : oxacilină, ampicilină, cefalosporine. Rifampicina şi, mult mai rar, eritromicina produc icter colestatic prin sensibilizare.

Aceste efecte toxice hepatice sînt, în general, reversibile şi cedează odată cu întreruperea adiministrării antibioticului.

Efectele toxice pe sistemul hematopoietic se manifestă în mod variat : anemii, leucopenii, trombopenii, uneori pancitopenii.

Leucopenia sau chiar agranulocitoza poate fi determinată prin efect direct toxic sau, în mod tardiv, prin sensibilizare. Leucopenia este produsă mai frecvent de : cloramfenicol, sulfamide, cefalosporine, carbenicilină.

Trombocitopenia survine, de asemenea, mai ales după : cloramfenicol, sulfamide, cefalosporine, carbenicilină.

Anemia poate fi determinată de mai multe substanţe antimicrobiene, prin variate mecanisme. Anemia simplă poate fi provocată de cotrimoxazol, anemie care este gravă şi pasageră, cedînd odată cu întreruperea administrării acestuia. Anemia hemolitică poate să apară după : peniciline, carbenicilină, sulfamide, cefalosporine. Anemia aplastică poate să apară (excepţional de rar), după cloramfenicol, care acţionează prin deprimarea măduvei osoase.

Cloramfenicolul poate determina, deci, cele mai multe efecte toxice pe sistemul hematoformator, şi anume :

— Supresia medulară normocitară (anemie, cu sau fără leucopenie, trombopenie, creşterea nivelului seric de fier), cu un mecanism insuficient elucidat, de obicei fiind implicată acţiunea inhibitorie asupra sintezei proteice în celulele eritrocitare.

— Anemia aplastică (aspect hipoplazic sau aplazic al măduvei, pancitopenie în sîngele periferic, purpură și hemoragii) este o reacție excepțional de rară (1/40 000—1/100 000 cazuri tratate), cu un mecanism intim încă neelucidat (au fost implicate inhibarea sintezei proteice mitocondriale, ca și alterarea unor căi metabolice, cu favorizarea producerii unor produși toxici medulari).

— Sindromul cenușiu este o reacție adversă particulară a cloramfenicolului, care apare la nou-născuți și la sugari. Se manifestă prin : tulburări gastrointestinale (vărsături, distensie abdominală), respiratorii (dispnee, urmată de detresă respiratorie), culoare cenușie a tegumentelor, flacciditate, hipotonie, hipotermie și colaps, cu evoluție deseori fatală. Acest sindrom se datorește deficitului de glicuronoconjugare la nivelul ficatului (la nou-născuți), prin insuficienta dezvoltare a funcției hepatice.

Efectele toxice neurologice produse de substanțele antimicrobiene sînt numeroase și variate.

Afectarea nervilor cranieni este una din cele mai importante, cel mai frecvent fiind interesat nervul acustico-vestibular. Disfuncția vestibulară (amețeli, vertij) este determinată mai ales de unele aminoglicozide : streptomicina (cel mai frecvent), gentamicina, kanamicina. Afectarea ramurii cohleare, cu hipoacuzie sau surditate completă, apare frecvent după streptomicină și, mai rar, după kanamicină, vancomicină, gentamicină, amfotericină B.

Polinevrite periferice pot fi determinate de nitrofurani, polimixine, izoniazidă.

Encefalopatia, cu variate manifestări clinice (convulsii, tremurături, stare confuzională), poate să apară după : acid nalidixic, amfotericină B, penicilină G (cînd nivelul sanguin depășește 400 U.I./ml), carbenicilină, izoniazidă.

Alte efecte adverse toxice. Tetraciclina poate provoca un efect toxic particular, și anume alterarea dinților, prin depunerea tetraciclinei pe mugurele dentar și în dentină, ceea ce tulbură formarea smalțului dentar. Dinții apar hipoplazici, iar smalțul este galben-brun. Aceste tulburări apar atunci cînd se administrează tetraciclină la copiii înainte de vîrsta de 5 ani. Tetraciclina se depune și în țesutul osos, provocînd tulburări în creșterea scheletului. De asemenea, tetraciclina trece prin bariera placentară, producînd tulburări feților. Din aceste cauze, tetraciclina nu trebuie administrată la copilul pînă la 7 ani și la gravidele în ultimele 3 luni de sarcină.

5.5.3.3. REACȚII ADVERSE ALERGICE

Aceste reacții adverse se datoresc sensibilizării organismului, față de diferite substanțe antimicrobiene. Apar mai frecvent față de acele substanțe, care au fost mai mult timp utilizate în practică și a căror administrare repetată a determinat apariția acestor fenomene. În apariția acestei sensibilizări, mai intervin și alți factori, și anume : statusul imunologic al copilului (mai ales copiii cu teren alergic fac mult mai ușor sensibilizare la antibiotice), puritatea substanței antimicrobiene, frecvența administrării, calea de administrare etc.

Sensibilizarea la substanțele antimicrobiene reprezintă, alături de toxicitatea acestora, cea mai redutabilă reacție adversă. Sensibilizarea apare mai frecvent față de peniciline și, în general, față de grupul penicilinelor și mai rar față de alte substanțe antimicrobiene.

Manifestările clinice ale reacțiilor adverse, prin sensibilizarea la substanțe antimicrobiene, pot fi foarte variate, și anume : șoc anafilactic, urticarie, edem Quincke, purpură trombocitopenică, anemie hemolitică, vasculită alergică, tablou de boala serului, exantem maculopapulos, eritem exsudativ polimorf, sindrom Stevens-Johnson, eritrodermie, sindrom Lyell etc.

Cea mai mare parte a reacțiilor alergice apar la peniciline, mai ales la persoane cu teren atopic, cu antecedente alergice. Sensibilizarea se poate face chiar în lipsa administrărilor anterioare ale penicilinei, prin contactul cu produse, care conțin în mod natural ciuperci de tip Penicillium (produse alimentare, fructe, praf casnic etc.). Șocul anafilactic apare mai des după penicilină injectabilă și extrem de rar după administrare orală de penicilină.

În declanșarea reacțiilor alergice, intervin atît penicilina, cît și produșii ei de degradare sau de metabolism. Acești produși devin determinanți antigenici, prin cuplarea lor cu macromolecula din organism, de obicei cu o proteină, formînd conjugați reactogeni (complexe haptenă+proteină), capabili de a declanșa reacții alergice.

Sînt cunoscute două feluri de determinanți antigenici :

— determinantul major (peniciloyl) responsabil de majoritatea reacțiilor alergice *in vivo ;*

— determinantul major (peniciloyl) responsabil de majoritatea dul peniciloic, acidul penicilinic etc.).

Anticorpii anti-penicilină, care se formează, aparțin claselor IgG, IgM și IgE. Anticorpii IgE au funcție de anticorpi sensibilizanți ai pielii. Pielea este un loc de elecție pentru formarea conjugaților alergenici.

Cele mai frecvente reacții alergice, produse de substanțele antimicrobiene, sînt erupțiile și febra.

Erupțiile. Acestea se prezintă sub variate forme, intensități și întinderi și sînt din ce în ce mai frecvente, punînd probleme, uneori dificile, de diagnostic diferențial și impunînd întreruperea administrării substanței antimicrobiene respective.

Următoarele substanțe antimicrobiene produc frecvent erupții : *penicilina G, benzatinpenicilina, oxacilina, ampicilina, carbenicilina, cefalosporinele, streptomicina, sulfamidele, cotrimoxazolul, acidul nalidixic, nitrofurantoina, etionamida, amfotericina B, vancomicina*

Apariția unei erupții, în timpul administrării unei substanțe antimicrobiene, impune întreruperea tratamentului cu substanța respectivă, care a produs erupția, și înlocuirea ei. În general, aceste erupții au o evoluție benignă și se tratează cu calciu gluconic, antihistaminice de sinteză.

Febra. Ca reacție alergică la substanțele antimicrobiene, febra apare mai rar decît erupțiile. În aceste cazuri, se constată, de obicei, că în timpul unui tratament cu antibiotice pentru o infecție oarecare, copilul continuă să febriciteze, deși infecția respectivă s-a vindecat. În această situație, întreruperea tratamentului cu antibiotice face să scadă febra. Și această reacție alergică este determinată mai ales de *penicilină* și de antibioticele din familia *penicilinelor* și mai rar de alte antibiotice.

Şocul anafilactic. Este cea mai gravă reacţie adversă alergică. Apare brusc, în primele minute după injectarea antibioticului, mai ales după *penicilină G* sau după alte antibiotice din *familia penicilinelor* (oxacilină, ampicilină, carbenicilină), manifestîndu-se cu stare de rău general, agitaţie, dispnee, crize asfixice prin edem glotic, palpitaţii, colaps prin prăbuşire tensională, răcirea extremităţilor, cianoză. Decesul survine foarte rapid după instalarea manifestărilor.

Prevenirea şocului anafilactic la peniciline este foarte importantă şi poate fi făcută printr-o anamneză minuţioasă şi, eventual, prin testarea sensibilizării faţă de peniciline.

Anamneza foarte minuţioasă, făcută înainte de a administra antibioticul (în special penicilina G), trebuie să precizeze dacă există în antecedentele copilului manifestări alergice (astm, urticarie, prurigo, strofulus, eczeme, edem Quincke). În majoritatea cazurilor, copiii cu asemenea antecedente sînt susceptibili de a face şoc anafilactic. De asemenea, trebuie să se precizeze, prin informaţii obţinute de la părinţi sau de la aparţinători, dacă în trecut copilul a mai făcut tratamente cu penicilină, cum le-a suportat şi dacă nu au apărut reacţii adverse (erupţii etc.), în timpul acestor tratamente.

Testarea alergiei la penicilină, prin variate modalităţi, constituie o problemă controversată, care — practic — nu este încă rezolvată. La persoanele sensibilizate la penicilină, un asemenea test poate declanşa şocul anafilactic : pe de altă parte, un test negativ la penicilină nu exclude starea de sensibilizare şi deci nu exclude posibilitatea apariţiei şocului anafilactic.

Cea mai indicată ar fi explorarea faţă de determinantul antigenic major (peniciloyl-polylysine sau P.P.L.), dar acest produs nu este comercializat şi, de asemenea, un test negativ nu exclude alergia la penicilină. Pe de altă parte, chiar dacă iniţial la începutul tratamentului copilul ar fi nesensibilizat faţă de penicilină, starea de alergie la penicilină se poate instala în cursul tratamentului, astfel încît la orice nouă administrare de penicilină ar trebui repetat testul.

Testarea alergiei la penicilină se poate face percutan cu penicilină, punînd o picătură dintr-o soluţie de penicilină G conţinînd 1 000 U./ml, peste o scarificare dermică superficială, fără producere de sîngerare. Dacă proba percutană este negativă se trece la testul intradermic. Testul se face injectînd intradermic 0,2 ml dintr-o soluţie de penicilină G conţinînd 1 000 U./ml. Un test pozitiv exclude administrarea de penicilină.

Cea mai importantă regulă, cu scopul unei intervenţii foarte urgente, în cazul apariţiei şocului anafilactic, este ca medicul să ţină sub supraveghere copilul, care a primit penicilină G, cel puţin 30 de minute după injectare.

O altă regulă importantă este ca personalul sanitar, care efectuează tratamente cu penicilină G, să aibă la dispoziţie trusa de urgenţă, pentru tratamentul şocului anafilactic (vezi pag. 76).

Este recomandabil ca orice injecţie de penicilină la un copil, care a mai primit anterior acest antibiotic, să fie făcută pentru început în coapsă sau în braţ, spre a permite, la nevoie, aplicarea unui garou, care să oprească resorbţia antibioticului.

Tratamentul șocului anafilactic. Cu cea mai mare urgență, imediat după apariția primelor semne, se iau următoarele măsuri :

— întreruperea imediată a administrării antibioticului care a produs șocul și aplicarea unui garou, deasupra locului de injectare, pentru împiedicarea resorbției antibioticului ;

— asigurarea permeabilității căilor aeriene ;

— copilul să fie culcat, degajat de haine, se deschide fereastra, se acoperă membrele inferioare cu o pătură, se administrează oxigen ;

— se injectează subcutanat adrenalină 1‰, apoi intravenos efedrină, urmată de hemisuccinat de hidrocortizon ;

— se instalează o perfuzie intravenoasă cu soluții glucozate sau fiziologice izotone, prin care se repetă la nevoie efedrina și hemisuccinatul de hidrocortizon, pînă la restabilirea tensiunii arteriale.

5.5.3.4. PERTURBĂRI BIOLOGICE

Perturbările biologice apar mai ales după administrarea de antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, cloramfenicol), după cele cu spectru lărgit (ampicilină, cefalosporine), mai ales cînd acestea sînt administrate timp îndelungat. Se manifestă prin *dismicrobisme* la nivelul mucoaselor, *rezistență* la antibiotice, *hipovitaminoze* și interferența imunității postinfecțioase.

Dismicrobismul rezultă din perturbarea echilibrului normal al florei microbiene la nivelul intestinului sau al mucoasei bucale, provocat de antibiotice, care au o acțiune distrugătoare asupra bacteriilor sensibile, permițînd dezvoltarea aberantă a altor microorganisme, care nu sînt sensibile la aceste antibiotice. Dismicrobismul intestinal provoacă o enterocolită cu dureri abdominale și diaree, aceasta impunînd întreruperea antibioticelor. Dismicrobismul mucoasei bucale se manifestă clinic prin stomatite de variate aspecte clinice, care necesită tratamente locale adecvate.

Din cauza perturbărilor intestinale și a tulburărilor de resorbție, la acest nivel, poate surveni și *carența în vitamine,* mai ales, pentru vitaminele din grupul B și pentru vitamina K. Aceste hipovitaminoze pot produce sindrom de malabsorbție, polinevrite etc. Carențele vitaminice pot fi prevenite prin administrarea vitaminelor B, C și K, concomitent cu antibioticele.

Fenomenul de tip Herxheimer este, de asemenea, o perturbare produsă de administrarea la început a unor doze mari de antibiotice (cloramfenicol în febra tifoidă), cu eliminarea brutală a unei cantități mari de endotoxină.

Dintre perturbările biologice, cea mai importantă și de o gravitate incalculabilă, prin consecințele practice și ecologice, este *rezistența microbiană la antibiotice,* care se dezvoltă, realizată prin selectarea de mutante rezistente și, mai ales, prin difuzarea factorului de rezistență transmisibil „R". Dezvoltarea rezistenței microbiene la multiple antibiotice este favorizată de utilizarea abuzivă a antibioticelor, la care se adaugă și utilizarea acestora în zootehnie și în industria alimentară (conservarea alimentelor).

5.5.4. TEHNICA TRATAMENTULUI CU SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE

Pentru ca tratamentul cu substanțe antimicrobiene să atingă scopul pentru care a fost instituit, trebuie să respecte următoarele principii generale :

— precizarea diagnosticului corect și complet, clinic și de laborator ;
— stabilirea oportunității tratamentului antimicrobian ;
— alegerea substanței sau substanțelor antimicrobiene ;
— stabilirea planului terapeutic ;
— controlul eficacității terapiei cu substanțe antimicrobiene.

5.5.4.1. PRECIZAREA DIAGNOSTICULUI CORECT ȘI COMPLET, CLINIC ȘI DE LABORATOR

Diagnosticul complet, clinic și de laborator, trebuie să fie prima și cea mai însemnată preocupare a medicului pediatru, aceasta fiind condiția indispensabilă a instituirii unui tratament științific și a obținerii unor rezultate optime în bolile infecțioase bacteriene ale copilului.

Efectuarea unui examen complet al copilului (anamneză, examen clinic, examene de laborator) este indispensabil nu numai pentru diagnosticul corect și complet, dar și pentru alegerea antibioticului.

Alegerea substanței antimicrobiene este stabilită în raport cu următoarele date :

— starea de reactivitate a organismului ;

— existența unei sensibilizări, față de unele substanțe antimicrobiene ;

— gradul de integritate funcțională a unor organe (plămîni, inimă, ficat, sistem hematoformator) ;

— starea de nutriție și de hidratare a organismului copilului ;

— starea funcțională a rinichiului, foarte importantă pentru alegerea substanței antimicrobiene, care trebuie să fie puțin toxică pentru rinichi, în general, și în doză care să nu fie toxică pentru rinichi.

Examenul clinic complet trebuie să furnizeze unele amănunte de mare valoare pentru a stabili *terapia antimicrobină* corectă :

— individualizarea formei clinice de boală (formă severă, medie sau ușoară) ;

— stabilirea tipului de boală (generală sau locală) și sediul localizării principale a germenului ;

— recunoașterea tuturor localizărilor și complicațiilor septice ale agentului patogen (plămîni, meninge, oase, articulații, intestin, ficat, căi urinare etc.), elemente necesare pentru alegerea unor substanțe antimicrobiene, care să pătrundă în respectivele focare infecțioase.

De multe ori, *diagnosticul clinic* poate fi el singur suficient pentru fixarea unui tratament antimicrobian. Astfel, diagnosticul poate fi evident clinic în scarlatină, tuse convulsivă, dizenterie, meningită meningococică cu erupție hemoragică. În această situație, instituirea unui tratament cu antibiotice eficient este posibilă imediat.

Diagnosticul clinic stabilit inițial, rapid, prezumtiv, poate rămîne definitiv. Pînă la obținerea primelor rezultate de laborator, în medie 48 de ore, tratamentul cu antibiotice stabilit la debut poate rămîne același, dar poate fi schimbat, ulterior, în funcție de rezultatele explorărilor de laborator. Această conduită nu exclude, ci impune ca, simultan cu examenul clinic, să se facă prelevarea tuturor probelor de laborator, necesare pentru precizarea etiologică.

Precizarea etiologiei infecției, prin mijloace de laborator, constituie o condiție esențială a succesului tratamentului antimicrobian. În acest scop, se impune ca agentul patogen să fie izolat în culturi, să fie identificat și să i se stabilească sensibilitatea la antibiotice. Izolarea agentului patogen trebuie făcută înainte de a se începe orice tratament antimicrobian. Șansele de izolare a germenului scad considerabil, dacă s-a început un tratament cu antibiotice. În acest scop, se vor recolta toate produsele patologice, din care poate fi izolat agentul patogen (la poarta de intrare, din focarele infecțioase locale sau regionale, hemoculturi, din metastazele septice). Este bine ca cercetarea germenului să se repete de mai multe ori în aceeași zi. Însămînțările se fac pe medii corespunzătoare, aerobe și anaerobe.

Dacă agentul patogen a fost izolat și identificat, trebuie efectuată *antibiograma.* Antibiograma nu este indispensabilă în infecții cu microorganisme, a căror sensibilitate la antibiotice este constantă și nu suferă variații, ca de ex. : streptococul beta-hemolitic grup A (foarte sensibil la penicilină), meningococul (sensibil la penicilină), rickettsiile (sensibile la tetraciclină).

Cu ani în urmă, și pneumococul, bacilului tific și alți germeni prezentau o sensibilitate constantă. În ultimii ani, însă, din unele infecții ale copilului, s-au izolat pneumococi rezistenți la penicilină. De asemenea, s-au identificat bacili tifici rezistenți la cloramfenicol.

Antibiograma este absolut obligatorie, în cazul infecțiilor cu germeni, a căror sensibilitate este variabilă în timp, cum sînt stafilococii, bacilii gramnegativi etc., la care s-ar putea adăuga astăzi și pneumococii.

Metode. Antibiograma se poate efectua prin 3 metode : metoda difuzimetrică, metoda diluțiilor în bulion și metoda diluțiilor în agar.

Seturile de antibiotice, utilizate pentru efectuarea antibiogramei, trebuie să difere în funcție de germeni, utilizîndu-se toate substanțele antimicrobiene, care pot fi active pe germenul respectiv, clinicianul putînd astfel alege antibioticul sau antibioticele cele mai potrivite.

Metoda difuzimetrică, standardizată de O.M.S., este folosită în cele mai multe țări. Se folosesc discuri, conținînd cantități precizate de antibiotic, care sînt plasate în plăci Petri cu mediu Mueller-Hinton, însămînțat cu un inocul bacterian standardizat. În jurul discurilor cu antibiotice, la care germenul este sensibil, după incubația necesară, apar zone de inhibiție a creșterii germenilor. În funcție de mărimea diametrului zonelor de inhibiție, rezultatele se exprimă astfel : germen sensibil, intermediar sensibil sau rezistent.

Metoda este simplă și cea mai utilizată în practica curentă, cu toate imperfecțiunile ei, și anume :

— rezultatele pot varia, în funcție de o serie de factori (grosimea stratului de geloză, calitatea mediului, mărimea variabilă a inoculului, degradarea treptată a discurilor cu antibiotice, pH-ul mediului);

— nu redă concentrația minimă inhibitorie și cea bactericidă.

Metoda diluțiilor în bulion constă în realizarea unor diluții binare de antibiotic în tuburi în mediu lichid, care apoi sînt însămînțate cu germenul de studiat. Cu cît creșterea germenului, după incubare la termostat, este inhibată în mai multe tuburi, cu atît germenul este mai sensibil. Se obțin 2 date deosebit de importante: concentrația minimă inhibitorie (CMI), care este cea mai mică concentrație cu acțiune bacteriostatică asupra germenului studiat și concentrația minimă bactericidă (CMB), care este cea mai mică concentrație cu acțiune bactericidă. Metoda aceasta este superioară metodei difuzimetrice, dar nu poate fi utilizată ca metodă de rutină, deoarece este mai greoaie, scumpă și nu permite determinarea mutantelor rezistente.

Antibiograma prin diluții în agar se efectuează cu plăci cu geloză, conținînd diluții variate de diferite antibiotice, pe care se însămînțează germenul de testat. Se pot obține CMI, CMB, ca și procentul de germeni rezistenți; metoda este foarte rar folosită, deoarece comportă o tehnică complicată.

5.5.4.2. STABILIREA OPORTUNITĂȚII TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN

După examenul clinic complet al copilului și recoltarea probelor de laborator necesare diagnosticului, medicul pediatru trebuie să stabilească, dacă introduce sau nu substanțe antimicrobiene în tratament. Acestea trebuie administrate numai în infecțiile produse de microorganisme sensibile la antibiotice (bacterii, rickettsii, chlamidii, micoplasme etc.), fiind inutile în infecțiile produse de virusuri.

De asemenea, nu este utilă administrarea de substanțe antimicrobiene în infecții ușoare, spontan curabile (traheobronșite acute, infecții cutanate minore, enterocolite banale etc.). În privința momentului cînd trebuie început tratamentul antimicrobian, dacă există urgență, în infecții grave localizate sau sistemice (meningite, septicemii, bronhopneumonii severe, tetanos, cărbune etc.), tratamentul cu antibiotice se începe imediat, în baza unui diagnostic prezumtiv, stabilit în urma examenului clinic și a primelor examene de laborator făcute de urgență. Dacă tratamentul poate fi temporizat, în infecții ușoare cu evoluție benignă, atunci se preferă amînarea aplicării antibioticoterapiei, folosind intervalul liber pentru recoltarea tuturor produselor patologice, care pot folosi la stabilirea etiologiei (de ex., în infecții urinare, angine, enterocolite, dizenterie etc.).

În acest fel, se poate stabili etiologia infecției respective, sensibilitatea la antibiotice a agentului patogen și deci antibioticoterapia poate fi țintită și în consecință deosebit de eficace.

5.5.4.3. ALEGEREA SUBSTANȚEI ANTIMICROBIENE

Alegerea substanței sau substanțelor antimicrobiene este o acțiune de importanță maximă. În primul rînd, medicul va hotărî, în funcție de datele clinice și de laborator, dacă este cazul să se aplice o *singură* *substanță antimicrobiană* (monoterapie) *sau o asociere de substanțe antimicrobiene.* Este recomandabilă, în general, monoterapia, care este posibilă în infecțiile cu germeni cunoscuți și cu sensibilitate cunoscută și satisfăcătoare față de un antibiotic. De ex. erizipelul, anginele stafilococice, scarlatina, meningita meningococică se tratează numai cu penicilină. De asemenea, febra tifoidă se tratează cu cloramfenicol ș.a.m.d.

În anumite situații, însă, administrarea unei asocieri de antibiotice devine indispensabilă, și anume :

— În infecții grave, cu etiologie încă neprecizată (septicemii, meningite purulente, endocardite, bronhopneumonii severe etc.), se administrează asocieri de antibiotice, care să fie active față de germenii, care provoacă mai frecvent aceste infecții. De ex., septicemiile sînt în general produse la copil de stafilococul auriu sau de bacili gramnegativi ; în consecință, pînă la precizarea etiologiei, se administrează o asociere de antibiotice în care unul să fie antistafilococic și unul activ pe bacilii gramnegativi (de ex., oxacilină + gentamicină).

— Asocierea de antibiotice crește uneori acțiunea antimicrobiană, avînd un efect sinergic (antibioticele asociate au o acțiune mai mare decît suma efectelor lor), iar alteori un efect aditiv (acțiunea finală egală cu suma acțiunilor antibioticelor). În infecțiile grave, este foarte important ca asocierea de antibiotice folosită să aibe un efect sinergic. Exemple de asocieri sinergice, mai frecvent utilizate : oxacilină + gentamicină, penicilină + gentamicină, ampicilină + gentamicină etc.

— Necesitatea prevenirii instalării rezistenței microbiene, față de anumite substanțe antimicrobiene, impune uneori folosirea de asocieri de antibiotice (de ex., în tuberculoză, se folosesc întotdeauna asocieri de tuberculostatice).

Asocierea de antibiotice, în afara situațiilor enumerate mai sus, nu este justificată, deoarece nu aduce un plus de eficiență, crește riscul reacțiilor adverse, ca și al costului tratamentului.

Alegerea concretă a substanței antimicrobiene se face pe următoarele considerente :

— substanța antimicrobiană trebuie să fie eficientă pe germenul respectiv (sensibilitate demonstrată prin antibiogramă sau cunoscută din practică) ;

— se preferă o substanță bactericidă ;

— substanța antimicrobiană trebuie să pătrundă bine la locul infecției (L.C.R., țesut osos, căi urinare, căi biliare etc.), aspect cunoscut din datele generale despre antibiotice ;

— se preferă substanțe cu cele mai rare reacții adverse (de ex., în tusea convulsivă, se preferă eritromicina, deși sînt active și cloramfenicolul și tetraciclina) ;

— se evită substanțele antimicrobiene, la care copilul este sensibilizat.

5.5.4.4. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT

Doza optimă. Aceasta trebuie să asigure concentrația minimă inhibitorie sau concentrația minimă bactericidă, față de germenul în cauză, la nivelul procesului infecțios. De obicei, în stabilirea dozei de antibiotice, se are în vedere marginea dintre nivelul terapeutic şi cel toxic. Pentru peniciline, distanţa dintre nivelul terapeutic şi cel toxic este mare, astfel încît doza poate varia în limite largi, de la 800 000 U. în 24 ore (de ex., în scarlatină), pînă la 400 000 U./kilocorp/zi (de ex., în meningita pneumococică).

Pentru alte substanţe antimicrobiene, la care distanţa între doza terapeutică şi doza toxică este mică, doza terapeutică se stabileşte pe kilocorp/zi, iar depăşirea acesteia nu este permisă.

Pentru substanţele antimicrobiene, care se elimină prin rinichi şi la care tulburarea funcţiei renale poate determina acumularea antibioticului în sînge şi consecutiv accidente toxice, cum sînt aminoglicozidele, doza terapeutică trebuie adaptată la capacitatea funcţională renală.

Doza iniţială de atac este utilă în unele infecţii mai ales forme grave (septicemii, meningite), în care se impune atingerea rapidă a unei concentraţii înalte de antibiotic, în focarul infecţios. În aceste situaţii, de obicei, se administrează, iniţial, 1/4—1/3 din doza pe 24 de ore. Doza iniţială de atac de cloramfenicol este însă contraindicată în tratamentul febrei tifoide, din cauza pericolului de eliberare în organism a unei cantităţi mari de endotoxină, prin distrugerea unui număr mare de germeni şi producerea unui şoc endotoxinic (reacţia Herxheimer). De asemenea, doza iniţială de atac este contraindicată la copiii cu hipersensibilizare la antibioticul care se administrează.

Calea de administrare. Aceasta este determinată de tipul de infecţie, locală sau generală, cu mai multe metastaze septice, ca şi de proprietăţile farmacologice ale substanţei antimicrobiene.

În infecţiile severe, în care se urmăreşte obţinerea unei concentraţii înalte de antibiotice în sînge şi la nivelul localizărilor infecţiei, se recurge de obicei la *calea intravenoasă,* în primele zile, urmată de administrarea intramusculară ulterior. La sugari şi la nou-născuţi, unde abordarea venelor este uneori foarte dificilă, se recurge la cateterizarea venei, per cutan sau prin denudare.

De asemenea, *calea parenterală* este utilizată de obicei în infecţiile severe, atunci cînd calea orală este nesigură, cînd bolnavul are tulburări de deglutiţie sau intoleranţă gastrică.

În infecţiile mai uşoare, *calea orală* este cea mai utilizată, bineînţeles cînd există forme farmaceutice de administrare pe această cale.

Administrarea locală *intrarahidiană* sau *intraventriculară* este, uneori, necesară în meningite purulente, mai ales cînd agentul patogen este sensibil la antibiotice care nu pătrund în L.C.R., ca de ex.: colistina, carbenicilina, gentamicina. Administrarea locală *intrapleurală* este necesară, uneori, în pleurezia purulentă.

Ritmul de administrare. Acesta urmăreşte stabilirea şi menţinerea la nivelul procesului infecţios a unei concentraţii de antibiotic sau antibiotice, care să nu cadă niciodată sub C.M.I. sau C.M.B. ale germenului în cauză. Scăderea concentraţiei antibioticului sub aceste limite creează posibilitatea apariţiei de germeni rezistenţă la antibiotice şi scade eficacitatea terapiei antimicrobiene.

Interval de administrare. Acesta este variabil, la diverse antibiotice, în raport cu timpul de înjumătăţire, cu rapiditatea eliminării antibioticului din organism. Astfel, penicilina şi alte antibiotice de tip penicilinic, se administrează în general la 6 ore. În infecţii severe, se pot administra şi la 4 ore. Eritromicina se administrează la 6 sau la 8 ore. Aminoglicozidele, cotrimoxazolul se administrează în doze egale la 12 ore. Rifampicina se poate administra la 24 de ore, avînd o eliminare lentă.

Durata terapiei cu antibiotice. Aceasta variază foarte mult de la o infecţie la alta. În infecţii uşoare sau de gravitate medie, cu germeni sensibili la antibiotice, cu evoluţie clinică evident favorabilă, durata tratamentului este relativ scurtă de 6 zile (de ex. in : scarlatină, angine, dizenterie, tuse convulsivă etc). În infecţii sistemice, ca şi în infecţii severe, durata tratamentului este dictată de evoluţia clinică, dispariţia agentului patogen din sînge şi din focarele septice primare şi secundare şi normalizarea unor probe biologice. De ex., în meningitele purulente, se prelungeşte tratamentul cu antibiotice, pînă cînd clinic copilul se normalizează, agentul etiologic dispare din L.C.R., iar L.C.R. se normalizează. Uneori, se prelungeşte tratamentul pînă la sterilizarea focarului infecţios primar, care a generat meningita. În septicemii cu determinări osoase sau endocardice, durata tratamentului antibacterian se poate prelungi uneori pînă la 3 sau chiar 6 luni.

Bineînţeles, un tratament îndelungat trebuie asigurat cu un antibiotic care să poată fi suportat pe o perioadă mai lungă de copil.

Controlul eficacităţii terapiei antimicrobiene. Terapia antimicrobiană poate fi foarte eficientă, dar este posibil, uneori, să nu se obţină o evoluţie favorabilă a infecţiei. Supravegherea eficienţei acestui tratament devine o acţiune indispensabilă, de o mare importanţă practică. În general, eficacitatea terapiei antimicrobiene se poate verifica *clinic* şi prin *examene de laborator.*

Observaţia *clinică* poate arăta ameliorarea stării generale a copilului, scăderea febrei, diminuarea sau dispariţia fenomenelor clinice caracteristice bolii respective. Aprecierea clinică a eficacităţii terapiei antimicrobiene nu se poate face mai devreme de 3 zile de la începerea tratamentului. Dacă, după 3 zile de tratament, nu se obţine o ameliorare clinică vizibilă, aceasta este în general o dovadă a ineficacităţii antibioticului şi el trebuie schimbat.

Unele *examene de laborator,* ca şi unele *examene paraclinice,* pot de asemenea confirma eficienţa unui tratament, ca de ex. : normalizarea leucogramei şi a V.S.H., negativarea culturilor din produsele patologice respective, ameliorarea şi apoi normalizarea L.C.R., ameliorarea unor imagini radiologice etc.

O probă de valoare pentru aprecierea eficacităţii unei terapii antimicrobiene este *determinarea nivelului seric de eficienţă bactericidă* (NEB), în septicemii şi endocardite, şi determinarea NEB a serului şi a L.C.R., în meningitele bacteriene purulente. Determinarea NEB este indispensabilă în infecţii foarte severe (septicemii, meningite purulente bacteriene, endocardite acute bacteriene etc.), în care se administrează, de obicei, asocieri de antibiotice. Determinarea NEB în serul sanguin şi, eventual, în L.C.R. constituie o metodă sigură, care poate furniza informații dacă acțiunea antibioticelor asociate în tratament este sinergică, aditivă, indiferent sau antagonică. Determinarea NEB efectuîndu-se față de germenul propriu, care a provocat infecția respectivă, arată cu precizie dacă tratamentul este eficace.

Determinarea repetată a NEB (monitorizarea tratamentului antimicrobian) este obligatorie în infecții foarte grave, mai ales cînd germenii în cauză au o sensibilitate variabilă față de antibiotice (de ex. : stafilococi, bacili gramnegativi etc.).

Pentru determinarea NEB în serul sanguin sau în L.C.R., recoltarea sîngelui și, respectiv, a L.C.R. se face la 1 oră după administrarea antibioticelor, adică atunci cind se obține nivelul maxim de antibiotic în ser sau în L.C.R. Se fac apoi diluții binare (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256), în tuburi sterile, în care ulterior se însămînțează germenul propriu, care a produs infecția la bolnavul în cauză. După incubare la termostat, se poate constata pînă la ce diluție a serului sau a L.C.R., se observă inhibarea dezvoltării germenului. În general, se consideră că un NEB situat la diluția 1/8 sau peste indică un nivel corespunzător de antibiotic și poate fi dovada unei eficiențe a terapiei antimicrobiene, cu condiția ca serul sau L.C.R. să fie recoltate la 1 oră după administrarea antibioticelor. Un NEB sub diluția 1/8 denotă că tratamentul antimicrobian nu este corespunzător și schema de tratament trebuie modificată.

5.5.5. PRINCIPALELE SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE

5.5.5.1. SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE CU SPECTRU DE TIP „PENICILINIC"

Acest tip de spectru de activitate îl au : betalactaminele, macrolidele și alte antibiotice cu structuri variate.

5.5.5.1.1. BETALACTAMINE

Antibioticele din familia betalactaminelor au comun nucleul betalactaminic.

Peniciline naturale (de biosinteză) : penicilina G, penicilina V, benzatinpenicilina.

Peniciline semisintetice : oxacilina, meticilina, nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina ; ampicilina, amoxicilina, mecilinam, pivmecilinam ; carbenicilina.

Cefalosporine

Benzilpenicilina *(Penicilina G).* Este prezentată sub formă de penicilină potasică sau sodică (flacoane de 200 000 U., de 400 000 U., de 1 000 000 U. și de 5 000 000 U.), sub formă de pulbere pentru preparare de soluții injectabile.

Calea de administrare : intramusculară, intravenoasă, intrarahidiană.

Farmacocinetică. Injectată intravenos, se obține în sînge imediat un titru mare de penicilină, care scade rapid, cu 75% în 15 minute. Injectată intramuscular, se obține un nivel maxim seric în 30—60 de minute, iar după 3—6 ore penicilina dispare din sînge. Timpul de înjumătățire este de 30 de minute. Administrarea intravenoasă și intramusculară permite atingerea de niveluri ridicate și persistente.

Penicilina prezintă o difuziune bună în țesuturi. Pătrunderea în L.C.R. este redusă, dar crește mult cînd meningele este inflamat (în meningite). În bilă, concentrează de 1—3 ori față de nivelul sanguin, iar în urină realizează concentrații mari.

Eliminarea penicilinei se face prin urină, bilă, secreții (sudoare, salivă).

Modul de acțiune este bactericid.

Mecanism de acțiune. Penicilina interferează sinteza structurii peptidoglicanice, desființînd peretele bacterian și expunînd astfel bacteria la liză.

Spectru antimicrobian. Penicilina G are acțiune eficientă pe următorii germeni : streptococ beta-hemolitic, streptococ viridans, streptococ anaerob, enterococ, pneumococ, meningococ, gonococ, bacil difteric, bacil cărbunos, genul Clostridium, Pasteurella multocida, unele specii din genul Bacteroides, Treponema pallidum, leptospire, Actinomyces.

Indicații clinice : angine, otite și sinuzite cu streptococ beta-hemolitic, scarlatină, erizipel, difterie, infecții cu pneumococ (pneumonie, bronhopneumonie, meningite, septicemii), meningită meningococică, gonococie, cărbune, tetanos, gangrenă gazoasă, sifilis, leptospiroză.

Doza este variabilă, penicilina fiind practic lipsită de toxicitate. Poate fi administrată de la doze foarte mici pînă la doze foarte mari. De obicei, în infecții ușoare și medii, doza este de 800 000—1 200 000 U./24 de ore sau în medie de 50 000 U./kilocorp/zi. În meningitele purulente, doza este de 200 000—400 000 U./kilocorp/zi. Intrarahidian, doza la copil este de 5 000 U. (de ex., în meningita pneumococică).

Ritm de administrare. Intervalul dintre injecțiile intramusculare sau intravenoase cu penicilină G este de 4—6 ore.

Reacțiile adverse apar rar, mai ales la copil. Durerile locale, după injecții intramuscular apar mai ales dacă soluția are o concentrație mare. Intrarahidian, dacă se depășește doza indicată, pot să apară convulsii, hemoragie meningiană sau chiar moarte. Reacțiile alergice, erupții diverse, febra și șocul anafilactic, sînt cele mai importante.

Fenoximetilpenicilina *(Penicilina V).* Este prezentată sub formă de comprimate a 200 000 U., care se administrează pe cale orală, pe stomacul gol *.

Farmacocinetică. Absorbția digestivă este bună. Nivelul sanguin maxim se obține după 30 de minute, menținîndu-se la un nivel detectabil pînă la 4 ore. Nivelul seric este similar cu cel obținut cu doza corespunzătoare de penicilină G. Modul de acțiune și mecanismul de acțiune sînt aceleași ca la penicilina G.

Spectrul antimicrobian : același ca la penicilina G.

Indicațiile clinice cuprind infecții ușoare, determinate de germeni sensibili : angine cu streptococ beta-hemolitic, erizipel, profilaxia reumatismului articular acut, continuarea tratamentului început cu penicilina G în unele boli acute. Nu este indicată în infecțiile grave, unde sînt necesare concentrații mari de penicilină.

---

* O nouă penicilină orală, recentă, *azidocilina*, dă concentrații serice și urinare mai mari și are un spectru antimicrobian mai larg, incluzînd enterococii, Haemophilus influenzae, B. pertussis.

Doza : 50 000 U./kilocorp/zi.

Ritm de administrare : 4—6 ore.

Reacții adverse : Apar foarte rar, și constau din intoleranță digestivă și reacții alergice.

Benzatinpenicilina G (*Moldamin,* Extencilline, Bicilline, Tardocilin, Penodur). Este prezentată în flacoane cu 600 000 U. și de 1 200 000 U., sub formă de pulbere, pentru prepararea soluției injectabile intramuscular.

Farmococinetică. Penicilină-depozit, cu absorbție lentă, asigură niveluri sanguine nu prea mari, pe o durată de 10—14 zile. Modul și mecanismul de acțiune sînt aceleași ca la penicilina G.

Spectru antimicrobian : același ca la penicilina G.

Indicații clinice : completarea unor tratamente începute cu penicilină G (angine, scarlatină) ; profilaxia de durată în reumatismul articular acut ; tratamentul sifilisului.

Doza, la copilul pînă la 7 ani, este de 600 000 U., injectabil intramuscular, o dată pe săptămînă. La copilul peste 7 ani, doza este de 1 200 000 U., la același interval.

Reacții adverse. Poate provoca dureri la locul de injecție și uneori febră. Reacțiile alergice sînt severe, din cauza contactului prelungit cu organismul.

Oxacilina (*Oxacilina,* Bactocil, Prostaphlin). Este cea mai eficientă și mai frecvent utilizată din grupul penicilinelor semisintetice antistafilococice. Este prezentată sub formă de capsule cu 250 mg oxacilină și flacoane injectabile, conținînd 250 mg și 500 mg oxacilină sodică pulbere, pentru prepararea soluției injectabile.

Farmacocinetică. Absorbția digestivă este bună, dar concentrațiile sanguine sînt inconstante și mult mai mici decît cele obținute prin administrarea parenterală. Injectată intramuscular, se obține un titru sanguin satisfăcător în 30—60 de minute, iar după 3—4 ore dispare din sînge. Are difuziune bună în țesuturi. Pătrunde foarte puțin în L.C.R., dînd un nivel ineficient. Eliminarea urinară este bună. Legarea de proteine în ser este de 70—80%.

Modul de acțiune este bactericid.

Mecanismul de acțiune este același, ca la penicilină.

Spectru antimicrobian. Oxacilina este activă pe stafilococii rezistenți la penicilină (producători de penicilinază) și mai puțin activă (de 5 ori) pe ceilalți germeni asupra cărora este activă penicilina. În ultimul timp, au apărut stafilococi rezistenți și la oxacilină. Chiar cînd, *in vitro,* oxacilina se dovedește foarte activă pe stafilococ, *in vivo,* acțiunea antistafilococică nu este, uneori, similară, din următoarele motive : stafilococii sînt situați intracelular și în țesuturi, iar concentrația de oxacilină în țesuturi este uneori mică ; oxacilina se leagă în proporție mare de proteine, ceea ce îi limitează difuzibilitatea și activitatea antimicrobiană ; oxacilina este repede inactivată de puroi.

Indicații clinice : numai infecții severe cu stafilococ rezistent la penicilină (septicemii, endocardite, bronhopneumonii etc.).

Doza, pe cale orală, este de 50—100 mg/kilocorp/zi, iar pe cale parenterală este de 20—50 mg/kilocorp/zi, la nou-născut, și de

100—150 mg/kilocorp/zi, la sugarii în vîrstă de peste 4 săptămîni, şi de 150—200 mg/kilocorp/zi, la copiii mai mari.

Calea de administrare: orală şi parenterală (intramuscular şi intravenos). Se poate introduce şi intrarahidian, în doză de 2—4 mg la copil (în meningite stafilococice).

Ritm de administrare: la 6 ore interval.

Reacţii adverse: alergice, care apar destul de frecvent (febră, erupţii, nefrită interstiţială).

Ampicilina (*Ampicilină*, Pembritin, Binotal). Este o penicilină semisintetică, cu spectru lărgit. Este prezentată sub formă de capsule a 250 mg şi flacoane cu 250 mg sau 500 mg pulbere, pentru prepararea soluţiei injectabile.

Farmacocinetică. Pe cale orală, ampicilina determină niveluri maxime serice în 2 ore. Pe cale intramusculară, realizează niveluri foarte înalte după 1 oră. Legarea ampicilinei de proteine este redusă (10%). Eliminarea ampicilinei se realizează prin bilă în cantitate foarte mare şi prin urină. Pătrunde bine în L.C.R. şi are o difuziune bună în ţesuturi.

Modul de acţiune este bactericid.

Mecanismul de acţiune este acelaşi, ca la penicilină.

Spectru antimicrobian. Ampicilina are acţiune eficientă pe infecţii provocate de următorii germeni: Listeria, enterococi, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, gonococ, meningococ, unele tulpini de Proteus mirabilis, unele tulpini de E. coli, genul Salmonella, pneumococ, streptococi grup A şi B. Nu este activă pe stafilococ, pe unele tulpini de Proteus, pe Klebsiella, Enterobacter şi pe Pseudomonas.

Indicaţii clinice: infecţii respiratorii acute, otite, sinuzite, meningite cu meningococ, cu Haemophilus influenzae şi cu bacili gram-negativi, salmoneloze sistemice, febră tifoidă, tuse convulsivă, infecţii biliare şi urinare cu germeni sensibili. Nu este indicată în infecţia stafilococică, în infecţiile cu pneumococ sau cu streptococ beta-hemolitic, în care se preferă penicilina G.

Doza de ampicilină este de 100 mg/kilocorp/zi, în infecţiile de gravitate medie, şi de 200—400 mg/kilocorp/zi, în meningite şi in infecţii grave sistemice.

Calea de administrare: orală şi parenterală (intramuscular şi intravenos). Se poate introduce şi intrarahidian, în doză de 3—8 mg, la copil.

Ritm de administrare: la 6 ore interval.

Reacţiile adverse sînt aceleaşi ca la peniciline, dominînd cele alergice (erupţii, febră).

Amoxicilina (Amoxil, Clamoxyl). Este tot o penicilină semisintetică, cu spectru lărgit, asemănătoare cu ampicilina, avînd acelaşi *spectru antimicrobian* şi aceleaşi *indicaţii clinice*.

Absorbţia este mai bună decît a ampicilinei, determinînd niveluri mai mari în L.C.R., fiind preferată în meningite purulente. Se elimină nemodificată prin urină.

Doza este de 50—100 mg/kilocorp/zi, în prize administrate la interval de 6 ore.

Mecilinam și pivmecilinam. Sînt peniciline semisintetice, cu spectru lărgit. Se resorb mai bine, determinînd niveluri sanguine mai mari decît ampicilina. Spectrul antimicrobian este asemănător cu al ampicilinei, cuprinzînd și unele tulpini de E. coli, de Klebsiella și de Enterobacter, rezistente la ampicilină.

Carbenicilina (Pyopen, Carbenicillin). Este o penicilină semisintetică, activă pe piocianic (Pseudomonas aeruginosa). Este prezentată sub formă de flacoane cu 1 g și cu 5 g carbenicilină sodică pulbere, pentru prepararea soluției injectabile, intramuscular, intravenos și intrarahidian.

Farmacocinetică. După administrare intramusculară, concentrația maximă serică se obține după 1 oră, urmată de o scădere rapidă, persistînd în ser o activitate slabă pentru cîteva ore. Are o difuziune bună în țesuturi, în lichidul peritoneal, în exsudatul pleural, bilă, organe parenchimatoase, oase. Pătrunde foarte puțin în L.C.R.

Nu se metabolizează în organism, 80—90% din cantitatea injectabilă se elimină, sub formă activă, în urină. Se leagă de proteinele serice în proporție de 50%. Nu se absoarbe pe cale digestivă.

Modul de acțiune este bactericid.

Mecanismul de acțiune este același ca la peniciline.

Spectru antibacterian. Carbenicilina este activă pe piocianic, pe unele tulpini de Proteus indolpozitive (Proteus vulgaris, P. morganii, P. rettgerii), pe Bacteroides fragilis și pe unele tulpini de Aerobacter, Klebsiella, E. coli și Serattia.

Indicații clinice : infecții cu piocianic (septicemii, endocardite, peritonite, arsuri și plăgi suprainfectate, bronhopneumonii, infecții urinare etc.). Asocierea carbenicilină + gentamicină are efect sinergic, prevenind instalarea rezistenței piocianicului la carbenicilină.

Doza de carbenicilină este de 200—300 mg/kilocorp/zi, la nou-născut, și de 400—600 mg/kilocorp/zi, la copil. Se folosesc numai soluții preparate extemporaneu. Intrarahidian, la copil, doza este de 3—5 mg.

Ritm de administrare : 4—6 ore interval.

Reacții adverse : dureri și indurații la locul injectării, reacții cutanate alergice, leucopenie, trombopenie, hemoliză, hemoragii.

Ticarcilina (Ticarpen). Este un antibiotic foarte asemănător cu carbenicilina, dar cu o activitate de 2—3 ori mai mare asupra piocianicului. Doza este de 200—300 mg/kilocorp/zi.

Azlocilina și **mezlocilina.** Sînt antibiotice similare cu carbenicilina, cu o acțiune ceva mai puternică asupra piocianicului.

Cefalosporinele. Antibioticele din acest grup sînt derivate din cefalosporina C, în structura lor intrînd *acidul 7-aminocefalosporanic*, nucleu similar cu acidul 6-aminopenicilanic al penicilinelor. Pornind de la acest nucleu, s-au obținut numeroase cefalosporine de semisinteză.

Apariția noilor cefalosporine arată un progres, în sensul lărgirii spectrului antimicrobian (stabilitate mai mare față de betalactamazele bacililor gramnegativi), obținerii de concentrații serice mai înalte și unei mai bune difuziuni tisulare. Sînt prezentate cele mai reprezentative cefalosporine :

Cefalosporine de generația I (betalactamazo- și acidosensibile) : cefazolina, cefalotina, cefazedona, cefotiam.

Cefalosporine de generaţia I (betalactamazosensibile, acidostabile) : cefradina, cefatrizina, cefaclor, cefalexina.

Cefalosporine de generaţia a II-a (betalactamazorezistente, acidosensibile) : cefoxitina, cefamandola.

Cefalosporine din generaţia a III-a (betalactamazostabile, acidosensibile) : cefotaxima, cefsulodina, moxalactam.

Administrare. Cefalosporinele acidorezistente se administrează oral (cefradina, cefatrizina, cefaclor), iar celelalte pe cale parenterală.

Farmacocinetică. Cefalosporinele acidorezistente se absorb pe cale digestivă. Celelalte se administrează numai parenteral. Nivelul seric obţinut este satisfăcător.

Timpul de înjumătăţire este de 30—60 de minute, pentru cele mai multe, spre deosebire de cefatrizina şi cefamandola, care au timp de înjumătăţire de 2 ore.

Legarea de proteinele serice este variabilă (35—80%).

Cefalosporinele se elimină nemodificate prin urină, cu excepţia cefapirinei şi cefalotinei, care sînt metabolizate parţial, eliminîndu-se sub forma unui produs cu slabă activitate biologică. Difuziunea tisulară este bună.

Pătrunderea în L.C.R. este slabă sau nulă pentru majoritatea cefalosporinelor. Pătrunderea în bilă şi în secreţiile bronşice este satisfăcătoare.

Modul de acţiune este bactericid.

Mecanismul de acţiune este similar cu al penicilinelor.

Spectru antibacterian. Cefalosporinele sînt antibiotice cu spectru larg. Sînt active şi pe bacterii grampozitive şi pe unele bacterii gramnegative, eficacitatea fiind variabilă de la o cefalosporină la alta, fiind superioară în cazul cefalosporinelor de generaţii mai noi.

Sînt active pe majoritatea cocilor grampozitivi aerobi (streptococ beta-hemolitic, pneumococ, streptococ viridans), inclusiv pe stafilococii producători de penicilinază, pe Listeria, şi bacilul difteric şi pe mulţi bacili gramnegativi (E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Serattia).

Indicaţii clinice : infecţii generalizate (septicemii, endocardite) şi localizate (infecţii urinare, pneumonii, angiocolite), cînd acestea sînt produse de germeni sensibili la cefalosporine. Este sinergică asocierea cefalosporinelor cu : aminoglicozide, colistină, peniciline semisintetice, metronidazol, lincomicină. Nu se asociază cu rifampicina.

Cefalosporinele din prima generaţie nu mai sînt sau sînt puţin folosite. De reţinut doar *cefotiamul,* activ pe bacterii gramnegative.

Cefaclorul, activ pe H. influenzae şi pe coci grampozitivi, este considerat azi cefalosporina orală de elecţie.

Cefamandola, din generaţia a II-a, este activă pe numeroase tulpini de enterobacterii (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus indolpozitiv) şi pe Haemophilus influenzae rezistent la ampicilină. Cefoxitina, cea mai activă din generaţia a II-a, este eficientă pe germeni aerobi şi anaerobi grampozitivi şi gramnegativi, pe Legionella şi pe stafilococul penicilinazopozitiv rezistent la oxacilină. Realizează concentraţii serice foarte mari, eliminare urinară masivă sub formă activă, concentraţie biliară foarte bună şi în secreţiile bronşice şi o pătrundere foarte bună in L.C.R., ceea ce face să fie indicată și în tratamentul meningitelor purulente.

Cefsulodina, din generația a III-a, are o foarte bună acțiune pe piocianic, de 10 ori mai mare decît acțiunea carbenicilinei. Tulpinile de piocianic rezistente la gentamicină sînt sensibile la cefsulodină.

Cefotaxima acționează pe enterobacterii, inclusiv pe Serattia și Acinetobacter, pe bacili grampozitivi (streptococ, pneumococ), dar pe piocianic are acțiune inferioară cefsulodinei. Este activă pe meningococ, pneumococ, H. influenzae, enterobacterii. Pătrunde foarte bine în L.C.R. ceea ce o indică în terapia meningitelor.

Moxalactamul (1 oxi-beta-cefalosporina), produs recent, stabil la acțiunea betalactamazelor, depășește cefotaxima în acțiunea pe enterobacterii. Este activ și pe stafilococul auriu, pe H. influenzae rezistent la ampicilină și la cloramfenicol, pe meningococ și gonococ, pe Bacteroides fragilis. Eficacitatea, dublată de o toleranță excelentă la copil, a fost consemnată în tratamentul unor infecții grave (septicemii, meningite, infecții urinare, infecții respiratorii, peritonite, infecții osteoarticulare etc.).

Doza este variabilă, după cefalosporina utilizată. Pentru cefazolină, doza este de 50—150 mg/kilocorp/zi ; pentru cefaclor, cefradină și cefatrizină, doza este de 30—50 mg/kilocorp/zi ; pentru cefamandolă și cefoxitină, doza este de 50—150 mg/kilocorp/zi ; pentru cefotaximă și moxalactam, doza este de 50—100 mg/kilocorp/zi.

Ritmul de administrare variază după timpul de înjumătățire. La cefalosporinele din generația I, intervalul între prize, este de 4—6 ore, preferabil 4 ore ; la cele din generația a II-a, intervalul este de 6—8 ore ; la cele din generația a III-a, intervalul este de 8—12 ore.

Calea de administrare este orală sau parenterală (intramusculară, intravenoasă), în funcție de cefalosporina utilizată.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (5—10%) sînt alergice : erupții maculopapuloase, urticarie, febră, eozinofilie, foarte rar șoc anafilactic. De asemenea, mai pot produce (rareori) : anemie hemolitică, trombopenie, neutropenie, ușoara atingere hepatică, nefrită interstițială.

Cefalosporinele cu administrare orală pot provoca : greață, vărsături, dismicrobisme intestinale cu diaree. Administrarea intramusculară poate provoca indurații dureroase, abcese sterile, iar administrarea intravenoasă poate produce tromboflebite.

Alte betalactamine :

Tienamicina, antibiotic cu o structură diferită de peniciline și cefalosporine, este activă pe numeroase specii aerobe și anaerobe, grampozitive și gramnegative, inclusiv pe piocianic. Utilizarea clinică este în curs de verificare.

Acidul clavulanic inhibă sau inactivează ireversibil betalactamazele (cefalosporinele sînt numai rezistente față de betalactamaze). Asocierea acid clavulanic + betalactamină este sinergică. În infecțiile cu tulpini producătoare de betalactamază (stafilococ auriu, H influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Shigella), această asociere inactivează ireversibil betalactamazele, dînd posibilitate antibioticului betalactaminic să atingă concentrații eficiente clinic. Acest efect este constatat atît în cazul monoterapiei, cît și în cazul asocierilor de antibiotice. Astfel, s-au publicat rezultate bune, cu asocierea clavulinat de sodiu + amoxicilină, în bronhopneumonii şi în infecţii urinare, cu germeni rezistenţi la amoxicilină.

5.5.5.1.2. MACROLIDE

Toate substanţele antimicrobiene din acest grup sînt *bacteriostatice*, cu spectru antimicrobian de tip „penicilinic“, fiind active şi pe stafilococi producători de penicilinază.

Eritromicina (*Eritromicină propionil,* Eritrocin, Propiocin). Este prezentată sub formă de comprimate de *eritromicină propionil,* conţinînd 200 mg, şi sub formă de flacoane injectabile intravenos de *lactobionat de eritromicină,* conţinînd 300 mg pe flacon.

Farmacocinetică. Eritromicina propionil are o absorbţie intestinală rapidă, obţinîndu-se un nivel sanguin eficace la 1 oră după administrare, care se menţine 6 ore. Realizează nivel tisular bun. Se concentrează în ficat şi rinichi, pleură, peritoneu. Nu pătrunde aproape deloc în sistemul nervos şi nici în L.C.R. Se elimină prin urină şi fecale. Nivelul urinar este mai mare decît cel sanguin.

Modul de acţiune este bacteriostatic, în dozele uzuale, dar poate fi bactericid, în doze mari şi în anumite condiţii.

Mecanism de acţiune : inhibarea sintezei peretelui celulelor microbiene.

Spectrul antimicrobian cuprinde : majoritatea cocilor grampozitivi (stafilococ, streptococ, pneumococ), bacili grampozitivi (bacil difteric, bacil cărbunos), anaerobi, Listeria, grupul Chlamydia, Bordetella pertussis, grupul Mycoplasma, Legionella pneumophila.

Indicaţii clinice. În general, se utilizează forma orală, deoarece formele injectabile prezintă reacţii adverse supărătoare. Din această cauză, în general, copiilor care nu pot lua oral eritromicina şi au nevoie de un antibiotic cu acest spectru, li se recomandă un alt antibiotic injectabil şi nu eritromicină injectabilă.

Eritromicina este indicată în : angine (streptococ betahemolitic, pneumococ, stafilococ auriu, fusospirilară) ; infecţii cu streptococ betahemolitic (scarlatină, erizipel, angine etc.), cînd copilul este sensibilizat la penicilină ; infecţii cu germeni anaerobi ; otite şi sinuzite acute, bronhopneumonii (eventual, în asociere cu un aminoglicozid). Eritromicina este antibioticul de elecţie în difterie şi tusea convulsivă, ca şi pentru sterilizarea purtătorilor de bacil difteric.

De asemenea, eritromicina este eficace în infecţiile provocate de : Chlamydia (ornitoză-psittacoză etc.), Listeria monocytogenes, Mycoplasma pneumoniae şi în pneumonia cu Legionella pneumophyla. Este utilizată în tratamentul septicemiilor stafilococice, prin buna penetrabilitate în ţesuturi, şi mai ales în articulaţii şi oase, localizare frecventă a acestui tip de septicemie, bineînţeles în asociere cu un aminoglicozid şi, uneori, şi cu rifampicină.

Doza de eritromicină propionil este de 20—40 mg/kilocorp/zi.

Ritm de administrare. Intervalul dintre prize este de 6—8 ore, fiecare priză fiind luată cu 30 de minute înainte de masă sau la 3 ore după masă.

Reacţii adverse. În general, eritromicina este cel mai puţin toxic antibiotic dintre cele disponibile. Rareori, produce tulburări gastrointestinale (epigastralgii, greaţă, vărsături). Icterul colestatic apare foarte rar la copil. De asemenea, extrem de rar apar reacţii alergice (urticarie sau alte erupţii).

Pe cale intramusculară (etilsuccinatul de eritromicină) este iritantă, provocînd dureri intense. Pe cale intravenoasă (lactobionatul de eritromicină) produce iritaţii venoase şi durere locală. Din aceste motive, aceste căi nu sînt recomandabile la copil.

Oleandomicina şi **spiramicina** (Rovamycin). Au acelaşi spectru antibacterian, ca şi eritromicina. Oleandomicina, avînd reacţii adverse mai frecvente, a fost abandonată. Spiramicina mai este utilizată în infecţii respiratorii şi în toxoplasmoză.

5.5.5.1.3. ALTE ANTIBIOTICE CU STRUCTURI VARIATE

Lincomicina (Lincomycin, Lincocyn). Este prezentată sub formă de flacoane cu 0,5 g sau 0,6 g pulbere sterilă, pentru prepararea soluţiei injectabilă intramuscular. Există şi formă de administrare orală.

Farmacocinetică. Este absorbită rapid din tractul gastrointestinal, realizînd niveluri serice terapeutice, care persistă 6—8 ore. Administrarea intramusculară determină niveluri serice eficiente pentru 12 ore. Difuziunea tisulară este bună, pătrunzînd în lichidul pleural, peritoneal şi în os. Nu pătrunde in L.C.R. şi nici în sistemul nervos. Este metabolizată la ficat şi se elimină inactivă prin rinichi.

Modul de acţiune este bacteriostatic.

Mecanism de acţiune. Acţionează prin inhibiţia sintezei proteinelor bacteriene, prin legarea de ribosomii bacterieni.

Spectrul antimicrobian este similar cu al eritromicinei, dar nu identic. Este activă pe următorii germeni : streptococ alfahemolitic, pneumococ, stafilococi producători de penicilinază, bacili gramnegativi anaerobi (Bacteroides). Nu este eficientă pe : enterococ, meningococ şi bacili gramnegativi aerobi.

Indicaţii clinice : septicemii stafilococice, osteomielite stafilococice, infecţii cu germeni anaerobi gramnegativi, bronhopneumonii stafilococice.

Doza pentru forma orală, este de 30—60 mg/kilocorp/zi, intervalul dintre prize fiind de 6 ore. Pentru forma injectabilă, doza este de 20 mg/kilocorp/zi, în 2 subdoze la 12 ore interval.

Reacţii adverse. Pe cale orală sau parenterală, lincomicina produce tulburări gastrointestinale foarte importante, ca : greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree. Cea mai gravă reacţie adversă este colita pseudomembranoasă, cu leziuni grave intestinale, care poate duce la moarte şi care poate să apară şi foarte tîrziu, după săptămîni de la administrarea lincomicinei. Această colită gravă este produsă de dezvoltarea în intestin a unui germen anaerob (Clostridium difficile), ca urmare a suprimării florei intestinale, prin tratamentul cu lincomicină.

Alte reacții adverse : cefalee, prurit, raș, icter (la adulți), leucopenie, neutropenie.

Clindamicina. Este foarte asemănătoare cu lincomicina.

Modul de acțiune, spectrul antimicrobian, indicațiile clinice ca și *reacțiile adverse* ale clindamicinei sînt aceleași ca ale lincomicinei.

Doza, pentru forma orală este de 10—25 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6 ore. Pentru forma parenterală, doza este de 15—40 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6 ore.

Rifampicina (Rifadin, *Rifampicină,* Rimactan, *Sinerdol).* Este prezentată sub formă de capsule a 150 mg, pentru administrare orală.

Farmacocinetică. Se absoarbe bine pe cale orală și are o bună pătrundere tisulară, realizînd niveluri terapeutice in plămîni, bronhii, plasmă, cavități seroase, bilă, urină, oase și în L.C.R. Nivelul sanguin persistă 8—12 ore. Eliminarea se face prin bilă (peste 40%), unde realizează concentrații mari, iar 30—40% se elimină prin urină.

Modul de acțiune este bacteriostatic și bactericid (la concentrații puțin mai mari decît C.M.I.).

Mecanism de acțiune : inhibarea sintezei de ARN bacterian.

Spectru antimicrobian : Mycobacterium tuberculosis și alte micobacterii, bacili grampozitivi aerobi (bacil difteric) și anaerobi (clostridii), bacili gramnegativi (Haemophilus, Klebsiella, Proteus, Salmonella) și Chlamydia ; coci grampozitivi (pneumococ, stafilococ), coci gramnegativi (meningococ, gonococ). Ar avea și o acțiune eficientă pe virusul varicelozosterian.

Indicații clinice. În primul rînd, rifampicina este un antibiotic antituberculos. Deși, pînă nu de mult, exista concepția ca rifampicina să fie păstrată numai pentru tratamentul tuberculozei, deoarece administrarea în alte infecții ar putea să împiedice diagnosticul corect de tuberculoză, totuși astăzi rifampicina este utilizată cu rezultate foarte bune în multe alte infecții, fără ca aceasta să împiedice cu nimic diagnosticul corect al tuberculozei.

Astfel, rifampicina este un antibiotic antistafilococic foarte bun, utilizată în septicemia stafilococică, mai ales cu determinări osoase (pătrunde bine în oase), în meningita purulentă stafilococică (pătrunde foarte bine în L.C.R.), în bronhopneumonia stafilococică gravă a copilului, în stafilococia malignă a feții. De asemenea, este utilizată cu mult succes, la copil, în meningita pneumococică cu pneumococi rezistenți la penicilină.

Rifampicina este antibioticul de elecție pentru sterilizarea purtătorilor de meningococ și pentru profilaxia contacților apropiați, de casă sau de colectivitate, cu cazuri de meningită meningococică și de meningite cu Haemophilus influenzae. Poate fi utilizată și în infecții biliare, urinare și intestinale, provocate de bacili gramnegativi. Este eficientă și în pneumonia cu Legionella pneumophyla. Este utilizată și pentru sterilizarea purtătorilor de bacili difterici.

Se pare că rifampicina ar produce o ameliorare mai rapidă a leziunilor în herpes zoster.

Doza este de 10—15 mg/kilocorp/zi, care se administrează într-o priză unică o dată pe zi, în tuberculoză, și în 1—2 prize/zi, în celelalte infecții.

Reacțiile adverse sînt variate, mai ales alergice : erupții cutanate, eozinofilie, hepatită medicamentoasă (cu sau fără icter), insuficiența renală acută, anemie, leucopenie, artralgii.

Rezistența germenilor față de rifampicină, se instalează rapid, prin selecția de mutante rezistente, dar asocierea cu izoniazida, în tuberculoză, sau cu un aminoglicozid, în alte infecții, împiedică apariția acestei rezistențe.

Vancomicina (Vancomycin, Vancocin). Nu se absoarbe pe cale digestivă, se utilizează numai intravenos. Are *acțiune bactericidă,* prin inhibarea sintezei mucopeptidului peretelui celular.

Spectru antimicrobian : stafilococ și pneumococ.

Indicații clinice : septicemii și endocardite cu stafilococ auriu rezistent la alte antibiotice ; colita pseudomembranoasă gravă cu Clostridium difficile, apărută după lincomicină sau clindamicină.

Doza este de 25—40 mg/kilocorp/zi, în administrare intravenoasă, în subdoze la 12 ore interval.

Reacțiile adverse sînt frecvente : erupții cutanate, ototoxicitate și nefrotoxicitate. Acestea îi restrîng mult utilizarea, vancomicina fiind considerată un antibiotic de excepție.

5.5.5.2. SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE CU SPECTRU DE TIP „AMINOGLICOZIDIC“

5.5.5.2.1. AMINOGLICOZIDE

Aceste antibiotice bactericide sînt asemănătoare prin structură și au spectru de acțiune larg. Aminoglicozidele au următoarele însușiri comune :

— spectru antimicrobian larg, active pe stafilococi rezistenți la penicilină și pe numeroși bacili gramnegativi ;

— mecanism de acțiune similar, prin inhibiția ireversibilă a sintezei proteinelor bacteriene ; aminoglicozidele pătrund în celula bacteriană, se fixează pe ribosomii acesteia și perturbă codul genetic, generînd falși aminoacizi, false proteine, ceea ce în final duce la moartea bacteriei ;

— caractere farmacocinetice comune (nu se absorb pe cale digestivă, nu pătrund aproape deloc în L.C.R., se leagă în proporție mică de proteinele serice, se elimină rapid prin rinichi) ;

— reacții adverse toxice asemănătoare pe acusticovestibular și nefrotoxicitate.

Reacțiile toxice asupra acusticovestibularului se produc prin supradozarea aminoglicozidului sau administrării lui pe o lungă perioadă de timp sau în cazul coexistenței unei insuficiențe renale, ceea ce duce la realizarea unor niveluri sanguine înalte. Dacă apar, hipoacuzia sau surditatea sînt ireversibile. Pentru prevenire se recomandă evitarea prelungirii tratamentului cu aminoglicozide, controlul funcției renale și control audiometric periodic.

Nefrotoxicitatea este prezentă la toate aminoglicozidele, dar variază frecvența. La gentamicină, apare la 2—10% din bolnavi. Kanamicina determină ceva mai rar efecte nefrotoxice. Pentru prevenire, se impune monitorizarea tratamentului, prin controlul nivelului sanguin, probe funcționale renale și folosirea de nomograme la stabilirea dozei de antibiotice, în raport cu starea funcțională a rinichiului.

Streptomicina (*Streptomicină*). Este prezentată sub formă de fiole cu 1 g streptomicină sulfat, pentru administrare intramusculară.

Farmacocinetică. Administrată intramuscular, este rapid absorbită și excretată prin urină. Legarea de proteine este de 30%.

Spectru antimicrobian : bacilul tuberculos, bacili gramnegativi (E. coli, brucele), enterococ, streptococ viridans.

Indicații clinice : tuberculoza pulmonară și extrapulmonară, în asociere cu alte antituberculoase ; endocardita enterococică, în asociere cu ampicilina ; endocardita cu streptococ viridans, în asociere cu penicilina ; tularemia, pesta, bruceloza.

Doza este de 20—40 mg/kilocorp/zi, administrată intramuscular, în 2 subdoze la fiecare 12 ore.

Reacții adverse. Are efecte toxice pe acusticovestibular, mai ales pe ramura vestibulară, care apar mai ales în tratamente prelungite, prin supradozare, sau în caz de insuficiență renală.

Administrarea prea rapidă intravenos sau în doză prea mare, la copilul mic, poate produce o formă de colaps vascular, aproape similar cu sindromul cenușiu determinat de cloramfenicol la nou-născut.

Kanamicina (*Kanamicină,* Kanamytrex, Kantrex, Resistomicin). Este prezentată în flacoane cu 0,5 g și 1 g kanamicină, pentru administrare parenterală.

Farmacocinetică. Administrată intramuscular, este rapid absorbită, realizînd niveluri eficiente în ser, de unde se elimină în 12 ore prin rinichi.

Spectru antimicrobian : coci grampozitivi (inclusiv stafilococul rezistent la penicilină), unii bacili gramnegativi (Klebsiella, Proteus, Aerobacter, Salmonella, Shigella, E. coli, Enterobacter, Haemophilus), bacilul tuberculos.

Indicații clinice : infecții stafilococice grave, infecții respiratorii (bronhopneumonii, pleurezii, abcese pulmonare), infecții urinare (cistite, pielite, pielonefrite), infecții intestinale, celulite, septicemii, endocardite.

Doza este de 10—20 mg/kilocorp/zi, pe cale intramusculară, în 2 subdoze la 12 ore. Este bine ca durata tratamentului să nu depășească 10 zile.

Reacții adverse : efecte toxice pe rinichi și pe sistemul nervos. Toxicitatea renală se manifestă prin proteinurie, hematurie, cilindrurie și creșterea ureei sanguine. Aceste efecte toxice apar mai rar la sugari, decît la copiii mai mari. Neurotoxicitatea se manifestă prin afectarea predominantă a ramurii cohleare a perechii a VIII-a, cu hipoacuzie și chiar surditate. Alte efecte adverse sînt eozinofilia și dureri la locul injecțiilor.

Amikacina (Amikin). Este prezentată în fiole de 100 mg amikacină sulfat, în 2 ml solvent.

Farmacocinetică. După 30 de minute de la administrarea intramusculară, atinge concentrația maximă în ser. Nu este legată în proporție mare de proteinele serice. Are o bună difuziune în țesuturi, bilă și chiar în L.C.R. Nu este metabolizată în organism și se elimină prin filtrare glomerulară.

Spectru antimicrobian. Este activă pe o mare varietate de bacili gramnegativi (Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serattia), ca și pe stafilococ și streptococ. Acționează sinergic cu carbenicilina împotriva bacilului piocianic.

Indicații clinice. Este indicată în infecțiile cu germenii mai sus amintiți. Amikacina are o acțiune superioară în infecțiile cu piocianic sau cu coliformi, în comparație cu gentamicina și kanamicina.

Toxicitatea redusă a amikacinei îndreptățește utilizarea acesteia în toate infecțiile cu bacili gramnegativi, chiar la copii cu insuficiență renală și la nou-născut. Deoarece este posibilă apariția de mutante rezistente la amikacină, se recomandă să fie utilizată numai în infecții cu bacili gramnegativi (mai ales piocianic și coliformi) și numai cînd acești germeni sînt rezistenți la gentamicină și kanamicină.

Doza este de 15 mg/kilocorp/zi, administrată intramuscular sau intravenos, la intervale de 12 ore.

Reacțiile adverse toxice renale, ca și tulburările de auz, apar într-o proporție considerabil mai mică decît după gentamicină. Rareori, apar vomismente și greață.

Gentamicina (Gentamycin, Garamicin). Este prezentată sub formă de fiole de 80 mg gentamicină (40 mg/ml), pentru administrare intravenoasă, intramusculară sau intrarahidiană.

Farmacocinetică. Nu se absoarbe pe cale digestivă. Administrată intramuscular, realizează niveluri serice eficiente. Prezintă difuziune bună în țesuturi. Pătrunde foarte puțin în L.C.R.

Modul de acțiune este bactericid.

Mecanism de acțiune : inhibă ireversibil sinteza proteinelor bacteriene, ducînd la moartea bacteriei.

Spectrul antibacterian este larg. Gentamicina este activă pe majoritatea bacililor gramnegativi (E. coli, Klebsiella, Proteus, Serattia, Pseudomonas aeruginosa) și pe stafilococul rezistent la penicilină și oxacilină și pe enterococ. Are eficiență mare pe Pseudomonas aeruginosa (piocianic). Este indicată mai ales cînd piocianicul este rezistent la kanamicină.

Indicații clinice. Gentamicina este indicată la sugar, la nou-născut, în infecții grave, provocate de bacili gramnegativi sau de stafilococ. Astfel, este indicată în septicemiile cu bacili gramnegativi sau cu stafilococ, în endocarditele acute stafilococice, ca și în meningitele purulente și în alte infecții severe (bronhopneumonii, infecții urinare, peritonite, arsuri infectate secundar etc.). În meningite purulente, cu bacili gramnegativi sau cu stafilococ, avînd în vedere slaba pătrundere în L.C.R., gentamicina trebuie administrată intrarahidian sau intraventricular.

Gentamicina este deosebit de utilă în infecțiile provocate de piocianic (septicemii, meningite, bronhopneumonii), mai ales în asociere cu carbenicilina, cu ticarcilina sau cu cefsulodina, cu care are acțiune sinergică.

Doza este de 5 mg/kilocorp/zi, la sugar și la copil, și de 7,5 mg/kilocorp/zi, la nou-născut. Administrarea se face pe cale intramusculară sau intravenoasă, în 2 subdoze, la interval de 12 ore. În meningitele purulente cu bacili gramnegativi, se administrează intrarahidian 2—3 mg, iar intraventricular 1—2 mg.

Reacții adverse : tulburări vestibulare sau auditive cu vertij sau surditate, insuficiență renală acută (mai ales la bolnavi cu insuficiență renală cronică), prin supradozare. Mai rar, apar grețuri, vomismente, cefalee, erupții cutanate. În timpul tratamentului cu gentamicină, se impune periodic testarea funcției renale și auditive, precum și limitarea in timp a tratamentului.

Tobramicina (Tobramycin, Nebcina, Obracin). Este prezentată sub formă de fiole a 40 mg sau 80 mg, în 2 ml soluție injectabilă.

Farmacocinetică. Are difuziune bună în țesuturi, realizînd niveluri serice corespunzătoare. Nu pătrunde decît foarte puțin în L.C.R. Nu se metabolizează în organism. Nu se leagă de proteinele serice. Se elimină exclusiv pe cale renală.

Spectru antimicrobian. Este activă pe majoritatea tulpinilor de : Salmonella, Shigella, E. coli, Proteus mirabilis, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indolpozitiv, Serratia, Providencia, stafilococ.

Indicații clinice. Tobramicina este indicată în infecții severe cu bacili gramnegativi rezistenți la gentamicină, în special cu piocianic, Proteus, Klebsiella (septicemii, meningite purulente, infecții respiratorii, endocardite, peritonite etc.). Asocierea cu carbenicilina sau cu ticarcilina este sinergică.

Doza este de 3—5 mg/kilocorp/zi, la sugar și copil, și de 4 mg/kilocorp/zi, la nou-născut. Se administrează intramuscular sau intravenos, în 2 subdoze, la 12 ore interval.

Reacțiile adverse sînt aceleași, ca la gentamicină și kanamicină, dar toxicitatea tobramicinei este mai mică decît a celorlalte aminoglicozide.

Sisomicina. Are spectrul antimicrobian, farmacocinetica și reacțiile adverse similare cu ale gentamicinei. Doza este de 2—3 mg/kilocorp/zi, administrată intramuscular. Este indicată în infecțiile severe cu bacili gramnegativi rezistenți la gentamicină.

Spectinomicina (Trobicin). Este un aminoglicozid utilizat în infecția gonococică (uretrită, cervicită), într-o singură administrare. Nu are acțiune asupra sifilisului, cu care uneori gonoreea evoluează concomitent. Este activă și in infecțiile cu Nocardia. Nu este utilizată la copil.

Doza este de 40 mg/kilocorp într-o singură administrare.

Reacții adverse : vertij, stare de rău, senzație de arsură la locul injecției, anorexie, insomnii.

Neomicina (*Negamicin,* Framicetin). Este prezentată sub formă de comprimate cu 0.5 g sulfat de neomicină și unguent pentru uz local (neomicină + bacitracină).

Farmacocinetică. Nu se absoarbe din intestin, eliminîndu-se prin fecale. La nou-născut și la prematur, la doze mari pe cale orală, se poate absorbi pînă la 10%, putînd provoca reacții adverse toxice. Realizează concentrații mari intestinale, permițînd sterilizarea colonului.

Spectru antimicrobian : bacili gramnegativi (Salmonella, Shigella, E. coli) și stafilococ.

Indicații clinice : enterocolite acute, precomă și comă hepatică, pentru sterilizarea colonului. Unguentul se utilizează ca topic local în : impetigo, eczeme microbiene, foliculite, otită externă.

Doza pe cale orală este de 50—100 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6 ore interval, nu mai mult de 5—7 zile.

Reacții adverse. Din cauza oto- și nefrotoxicității, s-a renunțat la administrarea parenterală a neomicinei. Pe cale orală, poate provoca sindroame de malabsorbție. Aplicat ca topic local, poate duce la fenomene de sensibilizare.

Netilmicina. Este un aminoglicozid de semisinteză, cu spectru larg antimicrobian, același ca al gentamicinei. Nu este activă pe streptococul grup D și nici pe pneumococ (din cauza impenetrabilității prin peretele bacterian) ; rareori, este activă pe Providencia, Acinetobacter și Bacteroidaceae. Este stabilă față de 3 din 5 enzime, care codifică rezistența la enterobacteriacee și la Pseudomonas aeruginosa, astfel încît este activă asupra tulpinilor rezistente la gentamicină și tobramicină.

Indicații. Este antibioticul de elecție în terapia inițială a infecțiilor sistemice în regiunile cu circulație mare de tulpini rezistente la gentamicină. Nu este recomandat ca antistafilococic de bază și nici în meningite bacteriene, deoarece nu realizează concentrații eficiente în L.C.R.

Reacțiile adverse toxice apar mai rar decît după alte aminoglicozide, ceea ce permite o eficiență mai mare prin creșterea dozelor. Pretratamentul cu aminoglicozide, care de obicei sporește nefrotoxicitatea, nu are importanță în cazul netilmicinei. Deși potențialul toxic este scăzut, la multipli factori predispozanți posibili (lezare renală preexistentă, terapie prelungită, vîrstă înaintată, utilizarea aminoglicozidelor în antecedente, asocierea cu diuretice), impune totuși aprecierea concentrațiilor serice maxime și minime, pentru stabilirea dozelor și a ritmului de administrare, în vederea prevenirii eșecului terapeutic și a evitării efectului toxic.

5.5.5.2.2. POLIPEPTIDE

Familia polipeptide cuprinde : *polimixina B, colistina, bacitracina* și *tirotricina.* Acestea sînt extrase din bacterii, prezentînd o structură complexă.

Spectrul antibacterian : Pseudomonas, E. coli, Aerobacter aerogenes, Klebsiella, Pasteurella, Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella. Sînt rezistenți : Proteus, Neisseria, cocii și bacilii grampozitivi.

Modul de acţiune este bactericid.

Mecanism de acţiune : distrugerea membranei citoplasmatice a bacteriilor, atît în stadiul de multiplicare, cît şi în repaus.

Bacitracina. Este utilizată ca topic local, în asociere cu neomicina în unguent (Nebacetin, *Negamicin B)*, in aplicaţii cutanate sau conjunctivale.

Tirotricina, de asemenea, este utilizată ca topic local, în infecţii cutanate, nazale sau conjunctivale.

Polimixina B *(Polimixin B sulfat).* Este prezentată sub formă de comprimate cu 250 000 U.I., pentru administrare orală.

Farmacocinetică. Nu se absoarbe din intestin, exceptînd nou-născuţii şi sugarii dispeptici sub vîrsta de 3 luni.

Modul de acţiune este bactericid.

Spectrul antimicrobian este descris mai sus la polipeptide.

Indicaţii clinice : infecţii intestinale cu Shigella, Salmonella sau colibacil.

Doza este de 100 000 U./kilocorp/zi, pe cale orală, în prize egale, la 6 ore interval.

Nu are *reacţii adverse.*

Colistina *(Colimicin,* Colimycine). Este prezentată sub formă de comprimate cu 250 000 U.I. şi flacoane injectabile cu 500 000 U. I.

Farmacocinetică. Pe cale orală, nu se absoarbe din tubul digestiv, acţiunea exercitîndu-se exclusiv asupra florei patogene intestinale. La sugar, după administrarea orală a unor doze mari, o cantitate mică de colistină se poate absorbi. Se elimină prin fecale, în majoritate sub formă inactivă. Pe cale parenterală, difuzează bine în ţesuturi, dar nu pătrunde în L.C.R., unde poate fi introdus direct.

Modul de acţiune este bactericid.

Spectrul antimicrobian este descris mai sus la polipeptide.

Indicaţii clinice. Pe cale orală este indicată în infecţii digestive cu germeni sensibili (Shigella, Salmonella, E. coli). Pe cale parenterală este indicată în : infecţii severe cu germeni sensibili, infecţii chirurgicale (apendicite, peritonite), infecţii urinare, otite, mastoidite, septicemii, meningite purulente etc.

Doza, pe cale orală, este de 100 000—150 000 U./kilocorp/zi, în prize egale, la interval de 6 ore. Doza, pe cale parenterală, este de 2—3 mg/kilocorp/zi sau 100 00 U./kilocorp/zi, intramuscular sau intravenos, în subdoze egale, la 6 ore interval. Intrarahidian, doza este de 1 000 U.

Reacţii adverse. Numai administrarea parenterală, în doze mari, poate provoca efecte toxice generale şi insuficienţă renală.

5.5.5.3. SUBSTANŢE ANTIMICROBIENE CU SPECTRU LARG

Acest grup de substanţe antimicrobiene are acţiune atît pe coci (grampozitivi şi gramnegativi) şi bacili grampozitivi, cît şi pe bacili gramnegativi. Acest grup cuprinde *cloramfenicolul* şi *tetraciclina,* dar şi alte antibiotice cu spectru larg ar putea fi înglobate aici, ca de ex. : ampicilina, unele cefalosporine, rifampicina şi altele.

Cloramfenicolul (*Cloramfenicol*, Cloromicetin, Clorocid, Levomycetin, Syntomicetin). Este prezentat sub formă de drajeuri a 0,125 și 0,250 g, pentru administrare orală, și flacoane cu 1 g hemisuccinat de cloramfenicol, pentru administrare intramusculară și intravenoasă.

Farmacocinetică. Pe cale orală este rapid absorbită din tractul gastrointestinal, atingînd după 2 ore nivelul seric maxim. Difuzează bine în toate țesuturile, trece rapid in L.C.R. și în țesutul nervos, în umoarea apoasă și vitroasă oculară, ca și în bilă. Administrat parenteral, devine activ sub acțiunea unei esteraze hepatice. Legarea de proteine este de 60%. Este metabolizat în ficat 90% prin glicuronoconjugare și este eliminat prin excreție tubulară renală, în parte (10%) sub formă activă.

Modul de acțiune este bacteriostatic, prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene la nivelul ribozomilor.

Spectrul antimicrobian cuprinde : coci grampozitivi și gramnegativi, bacili grampozitivi și gramnegativi (Salmonella, Shigella, E. coli, Klebsiella, H. influenzae), Actinomyces, spirochete, leptospire, rickettsii, Chlamydia, Mycoplasma, vibrioni. Este activ pe germeni anaerobi, inclusiv pe Bacteroides fragilis.

Indicații clinice : febra tifoidă și alte salmoneloze sistemice ; infecții severe cu H. influenzae de tip B, rezistent la ampicilină (meningită și epiglotită acută) ; meningite purulente meningococice sau pneumococice, la copii sensibilizați la penicilină ; meningite stafilococice ; meningite cu bacili gramnegativi ; abcese cerebrale ; infecții severe cu anaerobi gramnegativi ; infecții intraoculare ; holeră ; tifos exantematic ; bruceloză ; tularemie.

Doza, pe cale orală, este de 50—100 mg/kilocorp/zi, în prize egale, la interval de 6 ore. La nou-născut, în prima săptămînă de viață, doza este de 25 mg/kilocorp/zi, iar în următoarele săptămîni doza este de 50 mg/kilocorp/zi. Pe cale parenterală, doza este aceeași. Imediat ce poate fi administrat oral, se întrerupe administrarea parenterală.

Reacții adverse. Cloramfenicolul provoacă multe reacții adverse, unele dintre ele foarte grave. La nivelul stomacului, poate da epigastralgii, grețuri, vărsături. Prin dismicrobism intestinal, poate provoca diaree și hipovitaminoze. În febra tifoidă, poate provoca reacții de tip Herxheimer, dacă se administrează doza maximă din prima zi. Alte reacții adverse : nevrită optică, nevrită periferică, hemoliză acută.

O reacție adversă severă este sindromul cenușiu, care apare la nou-născut, atunci cînd se depășește doza de 25 mg/kilocorp/zi, și cloramfenicolul se acumulează, din cauza incapacității nou-născutului de a metaboliza cloramfenicolul prin glicuronoconjugare. Sindromul cenușiu se manifestă cu colaps cardiovascular acut, deseori urmat de deces.

Reacțiile adverse pe sistemul hematoformator sînt, de asemenea, foarte grave : efectul de supresie medulară și anemia aplastică. Sindromul de supresie medulară este caracterizat prin aspect normocelular medular, prin reticulocitopenie, anemie, trombocitopenie, cu sau fără leucopenie. Apare cînd se depășește doza ; evoluția este favorabilă la întreruperea tratamentului.

Anemia aplastică este caracterizată prin aspect medular hipoplazic sau aplazic, pancitopenie în sîngele periferic, iar clinic prin purpură sau/și hemoragii. Survine la perioade variabile după tratament (uneori luni). Este o reacție de tip idiosincrazic, cu o evoluție severă.

Avînd în vedere aceste posibile reacții adverse severe, cloramfenicolul nu trebuie administrat decît numai atunci cînd este strict necesar, cînd funcția renală și hepatică permite. Pe parcursul tratamentului, se va face controlul repetat al nivelului seric de cloramfenicol, al leucogramei, al reticulocitelor și sideremiei. Trebuie să se evite prelungirea tratamentului și curele repetate.

Tetraciclinele. Acest grup cuprinde antibiotice cu spectru larg, cu o largă aplicabilitate la adult, dar restrînsă la copil, din cauza reacțiilor adverse redutabile. Unele tetracicline sînt naturale (de extracție), iar altele sînt de sinteză pentru uz oral — *tetraciclina, doxiciclina* — și una de uz parenteral — *rolitetraciclina*.

Tetraciclinele acționează *bacteriostatic*, inhibînd sinteza proteinelor prin legarea de ribosomii bacterieni.

Spectrul antimicrobian este larg, cuprinzînd : bacterii grampozitive și negative, spirochete, treponeme, leptospire, Mycoplasma, rickettsii, Chlamydia, Entamoeba histolytica. Mulți stafilococi, pneumococi, streptococi, enterococi au devenit rezistenți la tetracicline.

Indicații clinice. Din cauza reacțiilor adverse frecvente la copil, tetraciclinele au indicații limitate la aceștia. Nu se folosesc la copii sub vîrsta de 7 ani decît excepțional, numai în situația cînd nu există alt antibiotic mai eficient. Astfel, sub vîrsta de 7 ani, tetraciclinele au numai următoarele indicații : rickettsioze (tifos exantematic și altele), shigeloze (cînd Shigella este rezistentă la alte antibiotice), infecții cu Chlamydia sau Mycoplasma.

La copilul mare, tetraciclinele pot fi administrate în : pneumonii și bronșite bacteriene, cu germeni sensibili, infecții cu micoplasme sau cu chlamidii, rickettsioze, spirochetoze (lues, febra recurentă, leptospiroza), bruceloză, antrax, holeră, actinomicoză, amibiază intestinală, shigeloze.

Reacții adverse : intoleranță locală (epigastralgii, greață, vărsături), perturbări biologice (dismicrobisme intestinale, stomatite, diaree, vaginită, proctită), reacții alergice (erupții cutanate), efecte toxice asupra dinților și oaselor lungi. Asupra dinților produc tulburări de dezvoltare și colorarea lor, atît a dinților temporari, cît și a celor permanenți. Colorarea dinților devine maronie, brună, neagră ; depozitarea medicamentului în dentină și smalț produc o hipoplazie a smalțului, cu un număr mare de carii. De asemenea, produce inhibiția creșterii oaselor lungi.

Tetraciclina (*Tetraciclină,* Hostacyclin, Tetracyn, Tetracyclin, Ambramycine, Achromycin) este prezentată sub formă de drajeuri și capsule cu 0,250 g tetraciclină, pentru administrare orală. Este bine absorbită (90%) în tubul digestiv, difuzînd bine în țesuturi, plămîni, în bilă. Nu pătrunde în L.C.R. Trece prin placentă. Este metabolizată la ficat, eliminîndu-se din organism prin urină, în majoritate, și mai puțin prin fecale.

Doza este de 50 mg/kilocorp/zi, pe cale orală, în prize egale, la intervale de 6 ore.

Doxiciclina (Vibramycin) este prezentată sub formă de capsule a 100 mg, pentru administrare orală, şi fiole cu 100 mg pulbere sterilă, pentru prepararea soluţiei injectabile. Timpul de înjumătăţire este mai mare decît al tetraciclinei, intervalul de administrare fiind de 12—24 ore.

Doza, peste vîrsta de 7 ani (pînă la 50 kg), este de 4 mg/kilocorp/zi, în prima zi, apoi 2—4 mg/kilocorp/zi, într-o priză unică pe zi, pe cale orală. Peste greutatea de 50 kg, doza în prima zi este de 200 mg, apoi în următoarele zile cîte 100 mg pe zi.

Rolitetraciclina (*Solvocilin*, Reverin) este prezentată sub formă de fiole cu 0,300 g pirolidinmetiltetraciclină, pentru administrare intravenoasă.

Doza, la copil, este de 10—15 mg/kilocorp/zi, în 2 subdoze la 12 ore interval.

Dacă injectarea intravenoasă se face prea rapid, pot să apară : ameţeli, senzaţie de căldură, hiperemia feţei, eventual colaps. Efectul nefrotoxic este mai accentuat la flacoanele mai vechi. De asemenea, la cei cu hepatopatii în antecedente, poate să apară degenerescenţa grasă a ficatului.

5.5.5.4. ALTE SUBSTANŢE ANTIMICROBIENE

5.5.5.4.1. SULFAMIDE ŞI ASOCIERI DE SULFAMIDE CU ALTE CHIMIOTERAPICE

Sulfamidele au acţiune *bacteriostatică*, printr-un mecanism competitiv pentru acidul paraaminobenzoic, metabolit esenţial al multor bacterii.

Dintre miile de sulfamide, care au fost încercate, foarte puţine au rămas astăzi în uz, fiind înlocuite cu antibiotice sau cu cotrimoxazol.

Reacţii adverse : tulburări digestive (greaţă, vărsături), blocaj renal prin precipitare în tubii renali, efect supresiv asupra măduvei osoase cu anemie, reacţii alergice (febră, erupţii de tip eritem polimorf, sindrom Leyll, sindrom Stevens-Johnson).

La copilul mic, nu se mai utilizează nici un fel de sulfamide. La copilul mare, eventual, se poate administra în infecţii urinare, cînd antibiograma arată sensibilitate crescută la sulfamide.

Sulfamide :

Sulfafurazolul (*Neoxazol*, Gantrisin, Sulfizoxazol) este o sulfamidă absorbabilă, cu eliminare rapidă. Este prezentat sub formă de comprimate a 0,500 g, pentru administrare orală, şi sub formă de soluţie apoasă 40% injectabilă intramuscular sau intravenos, în fiole de 5 ml (2 g), şi sub formă de suspensie orală, pentru uz pediatric (10 g în 100 g suspensie).

Doza la copil este de 50—100 mg/kilocorp/zi.

Indicat în infecţii urinare, cu germeni sensibili la sulfamide.

Sulfafenazolul (*Sulfafenozol*, Depocid, Orisul, Plisulfan) este o sulfamidă absorbabilă, cu viteză medie de eliminare. Este prezentat sub formă de comprimate a 0,500 g, pentru administrarea orală.

Doza, la copil, este aceeaşi ca la sulfafurazol.

Sulfametoxidiazina (*Sulfametin*, Bayrena, Dulana) este o sulfamidă absorbabilă, cu viteză de eliminare lentă. Este prezentată sub formă de comprimate a 0,500 g.

Ftalilsulfatiazolul este o sulfamidă neabsorbabilă, cu acţiune intestinală, prezentată sub formă de comprimate a 0,500 g.

Salazosulfapiridina (Salazopyrin) este o sulfamidă neabsorbabilă, indicată numai în rectocolita hemoragică, prezentă sub formă de comprimate a 0,500 g.

Doza la copilul peste vîrsta de 7 ani, este de 1—2 comprimate × 3—6 ori/zi ; între 5 şi 7 ani, doza este de 1/2—1 comprimat × 3—6 ori/zi.

Sulfadoxina (Fanasil), denumită şi *sulformetoxina*, ca şi *sulfalena* (Kelfizin, Longum), denumită şi *sulfametoxipirazină*, sînt sulfamide cu eliminare ultralentă, care se administrează o dată pe săptămînă.

Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol). Este o asociere între *sulfametoxazol* (sulfamidă cu eliminare semi-retard) şi *trimetoprim*. Un comprimat pentru adulţi, conţine 80 mg trimetoprin şi 400 mg sulfametoxazol, un comprimat pentru copii conţine 20 mg trimetoprim şi 100 mg sulfametoxazol. Forma injectabilă este prezentată sub formă de fiole conţinînd 160 mg trimetoprim şi 800 mg sulfametoxazol, pentru administrare intramusculară, şi fiole conţinînd 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfametoxazol, pentru administrarea intravenoasă.

Cotrimoxazolul este absorbit bine în tractul gastrointestinal superior, atingînd concentraţia serică maximă după 2—4 ore ; concentraţia activă este atinsă după 1 oră şi se menţine aprox. 12 ore. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de 45% pentru trimetoprim, şi de 66% pentru sulfametoxazol. Difuzează în ţesuturi, în L.C.R., în lichidul pleural, ţesutul pulmonar, ţesutul prostatic. Aprox. 50% din trimetoprim şi 25% din sulfametoxazol se alimină intact prin urină în 24 de ore.

Modul de acţiune este bactericid, acţionînd prin inhibarea metabolismului acidului folic bacterian. Sulfametoxazolul, ca toate sulfamidele, acţionează prin antagonism faţă de acidul paraaminobenzoic, iar trimetoprimul acţionează prin inhibarea transformării acidului folic în acid folinic.

Spectrul antimicrobian este larg, cuprinzînd : H. influenzae, E. coli, streptococ piogen, Proteus, Salmonella, Shigella, vibrion holeric, Pasteurella, stafilococ auriu, pneumococ, gonococ, meningococ, Klebsiella pneumoniae, enterococ, Bordetella pertussis, bacil difteric, Clostridium perfringens, Brucella, Pneumocystis carinii.

Indicaţii : infecţii respiratorii (bronşite acute sau cronice), infecţii intestinale (dizenterie, enterocolite cu salmonele, holeră, febra tifoidă), infecţii urinare, meningite purulente, tuse convulsivă, septicemii, pneumonie cu Pneumocystis carinii bruceloză etc.

Doza, pentru forma orală, este de 5 mg/kilocorp/zi de trimetoprim. Pentru forma injectabilă intramuscular, doza este de 80 mg trimetoprim (1/2 fiolă) la 12 ore, pentru copii de 6—12 ani. Pentru calea intravenoasă, doza este de 1 ml, pentru fiecare 5 kilocorp, la 12 ore (fiola are 5 ml, cu 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfametoxazol).

Reacţii adverse : anemie, leucopenie, trombocitopenie, accidente hemolitice, erupţii.

Alte asocieri :

Sulfadoxina (Fanasil), denumită şi *sulformetoxina* este asociată cu *piremetamina* (Daraprim) în acelaşi comprimat (produsul are denumirea comercială Fansidar). Pentru indicaţii : vezi cap. 9.9. Malaria.

Sulfalena (Kelfizin, Longum), denumită şi *sulfametoxipirazina*, este asociată cu *pirimetamina*, în acelaşi comprimat (produsul are denumirea comercială Antemal). Pentru indicaţii : vezi cap. *9.9.* „Malaria".

5.5.5.4.2. NITROFURANI

Nitrofurantoina (*Nitrofurantoin*, Furadantin). Este prezentată sub formă de comprimate de 100 mg, pentru administrare orală.

Farmacocinetică. Este absorbită rapid din tractul gastrointestinal şi excretată repede prin rinichi, rezultînd concentraţii serice mici.

Modul de acţiune este bacteriostatic.

Spectru antimicrobian : E. coli, stafilococ auriu, streptococ piogen, Shigella, Salmonella, Aerobacter aerogenes, Trichomonas vaginalis.

Indicaţii clinice. Este folosită mai ales în tratamentul îndelungat al infecţiilor urinare. Este particular de eficientă în tratamentul infecţiilor tractului urinar şi la copii cu bacteriurie cronică. Nu trebuie utilizat în pielonefrite, deoarece nu realizează niveluri serice corespunzătoare.

Doza este de 5—7 mg/kilocorp/zi, divizată în 4 prize, pe cale orală, ca doză iniţială. În terapia de lungă durată, doza este de 2—3 mg/kilocorp/zi, divizată în 2 prize/zi.

Reacţii adverse : greţuri, vărsături, erupţii alergice, febră, icter colestatic, pneumonie, polinevrite periferice cu parestezii şi paralizii.

Furazolidona (*Furazolidon*, Furoxon, Tricofuran, Trifuran). Este prezentată sub formă de comprimate de 100 mg şi 25 mg.

Farmacocinetică. Nu se absoarbe pe cale digestivă, rămîne în in-intestin şi acţionează asupra germenilor la acest nivel, asigurînd concentraţii mari intestinale.

Modul de acţiune este bacteriostatic.

Spectrul antimicrobian : Shigella şi Salmonella, Giarda intestinalis.

Indicaţii clinice : dizenterie, enterocolite acute cu variaţi germeni.

Doza este de 10 mg/kilocorp/zi, divizată în prize egale la 6 ore, pe cale orală.

Reacţiile adverse sînt aceleaşi, ca la nitrofurantoină.

5.5.5.4.3. SUBSTANŢE ANTIBACTERIENE CU ACŢIUNE URINARĂ

Acidul nalidixic (*Acid nalidixic*, Negram, Navigramon). Este prezentat sub formă de comprimate de 0,500 g.

Farmacocinetică. Se absoarbe bine pe cale digestivă, cu concentraţii serice mici, dar realizînd concentraţii urinare înalte.

Modul de acţiune este bacteriostatic, acţiunea antibacteriană datorîndu-se proprietăţii acidifiante şi inhibitorii asupra procesului de replicare a ADN.

Spectrul antibacterian : E. coli, Aerobacter, Klebsiella, Shigella şi Salmonella.

Indicaţii : Infecţii urinare (cistite, uretrite, pielonefrite).

Doza este de 50 mg/kilocorp/zi, în prize egale, la 6 ore, pe cale orală.

Reacţii adverse : greţuri, vărsături, diaree, erupţii, febră, eozinofilie, fotosensibilitate ; cefalee, slăbiciune musculară, mialgii, iritabilitate, insomnie, halucinații, amețeală, somnolență, convulsii. Mai rar, apar semne de hipertensiune intracraniană, cu bombarea fontanelei anterioare, edem papilar, cefalee.

5.5.5.4.4. ANTITUBERCULOASE

Antituberculoase majore : izoniazida, rifampicina, streptomicina, etambutolul.

Antituberculoase de rezervă : pirazinamida, cicloserina.

Rifampicina a fost prezentată printre substanțele antibacteriene cu acțiune de tip penicilinic. Streptomicina a fost prezentată printre aminoglicozide.

Izoniazida (*Izoniazidă,* Tubazid, Rimifon, Nidrazid, Rimicide). Este prezentată sub formă de comprimate de 50 și 100 mg și sub formă de soluție injectabilă 2,5% și 5%, în fiole conținînd 0,250 g și respectiv 0,500 g, pe fiolă.

Farmacocinetică. Este absorbită bine pe cale orală, avînd o bună difuziune tisulară și în L.C.R. Este acetilată în ficat și excretată prin urină.

Modul de acțiune este bacteriostatic, în doze mici, și bactericid, în doze mari.

Spectru antibacterian : Mycobacterium tuberculosis și alte micobacterii.

Indicații clinice : tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (urogenitală, oculară, laringiană, osteoarticulară, intestinală, meningiană etc.).

Doza este de 10—15 mg/kilocorp/zi, iar în cazuri severe pînă la 20 mg/kilocorp/zi, administrată în 1—2 prize/zi.

Reacții adverse : polinevrite (prin creșterea excreției de vitamina B_6), uremie, erupții, febră, purpură, agranulocitoză, convulsii, nevrită optică, vărsături, anorexie, constipație, somnolență.

Rifampicina. Vezi *5.5.5.1.3.*

Streptomicina. Vezi *5.5.5.2.1.*

Etambutolul (*Etambutol,* Myambutol, Thiobutol). Este prezentat sub formă de comprimate de 250 mg.

Farmacocinetică. Are o absorbție bună pe cale orală. Eliminarea se face predominant prin urină (80%), din care 50—60% în formă activă, și 20% prin fecale.

Modul de acțiune este bacteriostatic.

Spectrul antibacterian : bacilul tuberculos și alte micobacterii.

Indicații : tuberculoza pulmonară și extrapulmonară.

Doza este de 25 mg/kilocorp/zi, într-o singură priză pe cale orală.

Reacții adverse : nevrită optică uni- s-au bilaterală, cu scăderea acuității vizuale, reacții alergice, dermatite, prurit, alterări tranzitorii ale funcțiilor hepatice.

5.6. TRATAMENTUL ETIOLOGIG FAȚĂ DE ALȚI AGENȚI PATOGENI

5.6.1. SUBSTANȚE ANTIPROTOZOARE * (DERIVAȚI IMIDAZOLICI)

Derivații S-nitroimidazoli sînt astăzi cele mai importante substanțe antiprotozoare. Cei mai importanți sînt: metronidazolul, tinidazolul, ornidazolul.

Metronidazolul (*Metronidazol,* Flagyl). Este prezentat sub formă de comprimate de 250 mg.

Farmacocinetică. După administrarea orală, se absoarbe rapid, realizînd după 8 ore concentrații serice maxime. Difuzarea tisulară este excelentă ca și în L.C.R., în bilă, în salivă. Legarea de proteine este slabă (20%). Eliminarea se face prin urină (40—70%) și prin fecale.

Modul de acțiune este protozoaricid și bactericid.

Spectrul de acțiune cuprinde, în primul rînd, protozoarele. Astfel, este activ față de: Trichomonas, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Balantidium coli. De asemenea, metronidazolul este activ față de bacterii anaerobe, ca: Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptostreptococcus.

Indicații: amibiaza intestinală și hepatică, lambliaza (giardioza), trichomoniaza urogenitală. De asemenea, este indicat în infecțiile grave cu bacterii anaerobe, în special cu Bacteroides fragilis, în enterocolita ulcerohemoragică, ca și în boala Crohn.

Doza este de 20 mg/kilocorp/zi, timp de 10 zile, în asociere cu nistatină *(Stamicin).*

Reacții adverse: tulburări digestive, grețuri, vărsături, glosită, fenomene alergice (prurit, urticarie), vertij, somnolență, leucopenie, neuropatii senzitive, dismicrobism intestinal.

Tinidazolul (Fasigyn). Este prezentat sub formă de comprimate a 0,500 g.

Spectrul de acțiune: Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica.

Indicații: giardioza intestinală, amibiaza intestinală și hepatică, trichomoniaza urogenitală.

Doza, în giardioză, este de 50 mg/kilocorp/zi, timp de 3 zile la rînd, dimineața după micul dejun.

Reacții adverse: greață sau vărsături (rareori).

Ornidazolul (Tiberal). Este prezentat sub formă de comprimate a 0,500 g.

Spectrul și indicațiile sînt aceleași, ca la tinidazol.

Doza, la copii sub 1 an, este de 125 mg (1/4 compr.) de 2 ori pe zi, timp de 5—10 zile; între 1 și 6 ani, doza este de 250 mg (1/2 compr.) × 2 pe zi, timp de 5—10 zile; între 7 și 12 ani, doza este de 3/4 compr. × 2 pe zi, timp de 5—10 zile.

---

* Antimalaricele sînt prezentate la cap. „Malaria" *(9.9.).*

5.6.2. SUBSTANŢE ANTIFUNGICE

Terapia antifungică a cunoscut în ultimii ani un progres continuu. Au apărut numeroase substanţe antifungice, şi anume: de uz local (nistatina); de uz sistemic şi local (clotrimazolul, miconazolul, griseofulvina M); de uz sistemic (amfotericina B, flucitozina).

Ca structură chimică, antifungicele sînt de tip poliene (nistatina, amfotericina B) şi de tip imidazol (clotrimazol, miconazol).

Nistatina (*Stamicin*, mycostatin). Este prezentată sub formă de drajeuri de 500 000 U.I.

Farmacocinetică. Nistatina acţionează local. Nu se absoarbe digestiv.

Spectru: Candida albicans.

Indicaţii: candidoze localizate la mucoasele digestive (bucofaringiană, intestinală, anală), la mucoasele genitale şi candidoze cutanate.

Doza este de 500 000—2 000 000 U.I. (1—4 drajeuri)/zi.

Griseofulvina M (*Griseofulvin M*, Likuden, Fulcin). Este prezentată sub formă de comprimate de 125 mg.

Farmacocinetică. Se absoarbe bine pe cale orală. Acţionează fungistatic.

Spectru: Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton.

Indicaţii: epidermofiţie, tricofiţia uscată, favus, microsporie.

Doza este de 125—250 mg (1—2 compr.) pe zi. Durata tratamentului este în raport cu evoluţia leziunii. În onicomicoză, pe lîngă tratamentul sistemic cu antifungice, se indică şi îndepărtarea chirurgicală a unghiei.

Clotrimazolul (Canesten, Clotrimazol). Este prezentat sub formă de comprimate de 0,500 g.

Farmacocinetică. Se resoarbe puţin din tractul gastrointestinal, după administrarea orală. Legarea de proteine este 50%. Difuzează puţin în ţesuturi, în L.C.R., în spută. Se elimină sub formă activă, mai ales prin fecale, iar o mică parte prin urină sub formă inactivă.

Modul de acţiune este fungistatic, dar în doze mai mari este fungicid. Mecanismul de acţiune este prin lezarea membranei celulei fungice, pe care o permeabilizează pentru fosfaţi şi potasiul celular, inhibînd astfel sinteza macromoleculară intracelulară.

Spectru: Candida, Geotrichum, Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces, Criptococcus, Aspergillus, Sporotrichum, Nocardia.

Indicaţii. Pe cale orală, se administrează în micoze digestive. Aplicarea locală se utilizează în micoze ale mucoaselor (stomatite, keratite, vaginite, balanite) şi în micoze cutanate. În micozele profunde, este indicat numai în cazul unor tulpini foarte sensibile.

Doza este de 150 mg/kilocorp/zi, subdivizată în prize egale la 6 ore. Durata terapiei este în raport cu forma de boală acută, subacută sau cronică (4 săpt.—3 luni).

Reacţii adverse: greaţă, inapetenţă, epigastralgii, vărsături, diaree, cefalee, vertij, uneori halucinaţii.

Miconazolul (Miconazol, Daktarin). Este prezentat sub formă de soluţie cu 10 mg/ml, pentru administrare parenterală şi sub formă de comprimate, pentru administrare orală.

Spectrul antifungic este acelaşi ca al clotrimazolului. Are avantajul că se poate administra în perfuzie endovenoasă, ca şi intrarahidian, intrapleural, intravezical.

Doza. Intravenos, doza este de 15 mg/kilocorp/zi, subdivizată în 2 perfuzii, timp de 5—30 de zile. Intrarahidian, doza este de 2 mg, la fiecare 48 de ore. Pe cale orală, doza este de 25—30 mg/kilocorp/zi, subdivizată în 4 prize.

Indicaţii : micoze profunde cu tulpini sensibile. Forma de uz oral se utilizează pentru micoze digestive.

Reacţiile adverse sînt similare cu ale clotrimazolului.

Amfotericina B. Este un macrolid polienic. Este cel mai util antifungic în micozele sistemice.

Mecanism de acţiune : distrugerea integrităţii membranelor celulelor fungice.

Spectrul de acţiune : Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Criptococcus neoformans, Candida albicans, Aspergillus, Sporotrichum. Sînt tulpini rezistente de Candida, Coccidioides şi Mucor.

Indicaţii : histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza, aspergiloza, candidoza sistemică. Meningita criptococozică se tratează cu amfotericină B asociată cu flucitozină. Pentru justificarea tratamentului este necesar să se probeze caracterul sistemic al infecţiei fungice (culturi din L.C.R., puroi, vase, ţesuturi sau biopsii tisulare).

Doza este de 1 mg/kilocorp/zi, timp de 4—6 săptămîni. Calea de administrare este intravenoasă, în soluţie de glucoză 5%, cu o concentraţie de amfotericină nu mai mare de 10 mg/100 ml soluţie, durata perfuziei fiind de 2—6 ore.

Deoarece pragul acţiunii terapeutice este foarte apropiat de cel al reacţiilor adverse toxice, tratamentul se aplică numai în spital, sub supraveghere clinică şi de laborator zilnică.

Reacţii adverse : febră, frisoane, cefalee, greaţă, vărsături, stare de depresie, anemie, parestezii, pareze şi leziuni renale. Toate aceste reacţii adverse, care apar frecvent, se pot corecta printr-o adaptare permanentă a dozelor şi a ritmului de administrare şi prin administrare de antihistaminice şi antiinflamatorii. Mulţi specialişti evită amfotericina B, din cauza reacţiilor adverse redutabile.

Flucitozina (Ancotil). Este prezentată sub formă de comprimate de 250 şi de 500 mg.

Farmacocinetică. Se absoarbe bine pe cale orală (90%), obţinîndu-se niveluri serice active. Difuzează bine în L.C.R., în secreţiile bronşice.

Spectru antifungic. Este activă pe Criptococcus neoformans, unele specii de Candida şi de Torula şi mai puţin activă pe Aspergillus şi cromomicete. Dezvoltă rapid rezistenţă în cursul tratamentului.

Indicaţii : criptococoză generalizată şi candidoză generalizată. Se consideră justificat a fi prescrisă preferenţial în loc de amfotericină B, la bolnavii care o pot lua oral şi prezintă o infecţie fungică sensibilă. Alţi specialişti o recomandă in asociere cu amfotericina, pa baza unui sinergism moderat.

Doza este de 150 mg/kilocorp/zi, divizată în prize egale la 6 ore. Durata tratamentului este de săptămîni sau luni.

Reacţii adverse : greaţă, diaree, anemie.

5.6.3. SUBSTANŢE ANTIVIRALE

Tratamentul etiologic antiviral s-a dezvoltat mult mai puţin spectaculos decît cel antibacterian. Explicaţia acestui fapt constă, în primul rînd, în parazitismul strict intracelular al virusurilor, ceea ce a creat dificultăţi mari în cunoaşterea mecanismelor replicării virale, ca şi a interrelaţiilor dintre virusuri şi celulele-gazdă. La aceasta, a contribuit, de asemenea, şi necesitatea de a descoperi o substanţă antivirală, care să inhibe selectiv numai activitatea virală, fără a deteriora celulele-gazdă. Sa adaugă la aceasta şi faptul că nu există încă metode standardizate pentru a determina activitatea antivirală a unei substanţe. Spre deosebire de ceea ce se întîmplă în tratamentul antibacterian, se cunosc numeroase substanţe cu acţiune antivirală, în culturi de ţesuturi, dar care rămin fără efect, cînd sint aplicate în infecţiile experimentale la animale sau în infecţii naturale la om. Din această cauză, din foarte multele substanţe antivirale încercate pînă acum, numai cîteva au intrat în uz.

În ultimii ani, s-au făcut progrese mari în biologia virusurilor, în privinţa proceselor de replicare, ca şi în cunoaşterea mecanismelor, prin care acţionează, şi nivelului la care intervin agenţii antivirali. Astfel, s-au putut stabili etapele esenţiale ale multiplicării virale şi ale mecanismelor care stau la baza lor. Prima etapă este iniţierea infecţiei, cu 3 secvenţe importante : adsorbţia, penetrarea şi dezvelirea virusului la nivelul celulei-gazdă. A doua etapă este a sintezei componentelor structurale ale virusului, acizii nucleici şi proteinele. Ultima etapă este asamblarea părţilor componente şi eliberarea virusului.

De asemenea, s-au realizat progrese şi în cunoaşterea interrelaţiilor dintre virus şi celula-gazdă, care pot îmbrăca mai multe aspecte. Astfel, de cele mai multe ori, virusul pătruns în celulă determină moartea acesteia. Alteori, virusul persistă în celula-gazdă, producînd o infecţie persistentă, cu evoluţie lentă, îndelungată, cu puseuri recidivante (herpes simplex, hepatita virală tip B, pneumoencefalita sclerozantă subacută). Există şi posibilitatea ca virusul să persiste în celulă, fără să producă tulburări decelabile (purtători sănătoşi de AgHBs).

Realizarea acestor progrese a condus la cunoaşterea unor mecanisme de acţiune a medicamentelor, antivirale. Astfel, sînt substanţe antivirale, care împiedică iniţierea infecţiei, prin blocarea adsorbţiei, a penetrării, a dezbrăcării sau a sintezei acizilor nucleici şi a proteinelor proprii, prin împiedicarea transmiterii informaţiilor specifice, blocarea diferitelor mecanisme mediate enzimatic, precum şi blocarea asamblării.

S-a putut stabili că unele substanţe antivirale inhibă selectiv multiplicarea virală, fără să afecteze metabolismul celular (de ex., amantadina), altele influenţează şi virusul, dar şi celula-gazdă (dozele mici acționează numai asupra virusului), ca de ex. idoxuridina, adeninarabinozida și altele.

Alte cercetări moderne au putut determina doza terapeutică și doza toxică, precum și farmacocinetica substanțelor antivirale.

De o importanță covîrșitoare este progresul realizat în diagnosticul etiologic precoce al infecțiilor virale, știut fiind că multiplicarea maximă a virusului are loc în faza de început a bolii, fază în care aplicarea substanțelor antivirale este de eficiență maximă. Diagnosticul etiologic tardiv al infecțiilor virale micșorează foarte mult eficacitatea substanțelor antivirale.

În prezent, în unele infecții virale, diagnosticul poate fi pus în cîteva ore de la obținerea probelor. Există tehnici sensibile și rapide (imunofluorescența, RIA, ELISA, imunelectroscopia și altele), care permit un diagnostic rapid. Tehnica cu anticorpi fluorescenți permite evidențierea unor virusuri (herpes simplex, varicelozosterian, citomegalic, poxvirusuri), în țesuturi și în epanșamente. De asemenea, permite diagnosticul și în alte boli virale (rabie, adenoviroze, rujeolă, gripă, infecții paragripale, virus sincițial respirator), în preparate obținute din creier, respectiv din țesut pulmonar, amprente sau spălături nazofaringiene. Prin anumite tehnici (RIA, ELISA), se pot pune în evidență antigenele și anticorpii în hepatita acută virală și în infecții cu rotavirusuri *(vezi și 4.2.2.1.2.)*.

Principalele substanțe antivirale, utilizate în terapia și profilaxia bolilor virale sînt următoarele :

Amantadina * (Symmetrel, Viregyt). Are acțiune pe virusul gripal și mai puțin pe virusul rujeolic.

Mecanismul de acțiune ar fi împiedicarea multplicării virusului, prin reducerea penetrării virusului și dezvelirii virusului în celulă, ca și prin inhibarea sintezei polipeptidelor.

Indicații. Este indicată în profilaxia și în tratamentul gripei. În profilaxia gripei, are eficiență destul de bună și se aplică pentru perioade limitate de timp (în epidemie), mai ales la persoanele cu risc (bolnavi cu boli cronice sau imunodepresați). În tratamentul gripei, se administrează în primele 2 zile de boală cu efect favorabil, scurtînd perioada de boală și ameliorînd rapid fenomenele respiratorii.

Amantadina se mai utilizează în tratamentul bolii Parkinson.

Doza este de 2 mg/kilocorp/zi, divizată în prize egale la 12 ore.

Reacții adverse : tulburări digestive, nervozitate, insomnie, imposibilitate de concentrare, tremor, ataxie.

Metisazona (Marboran). Este un derivat de thiosemicarbazonă. Deși *in vitro* inhibă dezvoltarea multor virusuri (variola, alastrim, vaccină, virusul bolii mînă-picior-gură, adenovirusuri, herpes, influenza), totuși *in vivo* este eficientă în principal împotriva virusurilor pox.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea sintezei antigenelor virale, rezultînd un virus imatur, neinfectant.

Indicații : profilaxia variolei la contacți, tratamentul vaccinei generalizate, hemoragice și gangrenoase.

---

* *Rimantadina,* un derivat de amantadină, are o acțiune similară amantadinei

Doza este de 4 mg/kilocorp/zi, timp de 3—5 zile. Toleranța digestivă este bună.

Idoxuridina sau **IDU** (Iduviran, Dendrid, Emanil). Este un derivat nucleozidic, care acționează prin inhibarea sintezei ADN sau ARN. Are acțiune pe virusuri pox, herpes și adenovirusuri.

Indicații. În encefalita herpetică, administrată intravenos, idoxuridina a dat rezultate îndoielnice. Efecte adverse redutabile (inhibarea medulopoiezei, căderea părului, efecte psihice) au impus renunțarea la această aplicare.

Se utilizează local în herpesul cornean (instilații oculare cu soluție 1%) și în herpesul genital (unguent 0,5%).

Vidarabina sau **adeninarabinozida** (Ara A). Este tot un derivat nucleozidic, superior idoxuridinei și citarabinei (Ara C). Acționează mai ales asupra virusurilor ADN, prin inhibarea replicării virusurilor (blocarea sintezei ADN) din grupul herpes (herpes, varicelozosterian), grupul pox, oncorna și rabdovirusuri. Are o acțiune inhibitorie și asupra unor virusuri ARN (picornavirusuri, paramixovirusuri și arbovirusuri).

Indicații : forme grave ale infecției herpetice (encefalita herpetică, herpesul nou-născutului), forma generalizată de herpes zoster. În encefalita herpetică a redus mortalitatea de la 70% la 28%.

Se poate administra și local în unguent 3% în keratita herpetică și în herpesul labial, cu rezultate superioare idoxuridinei.

A fost încercată și în tratamentul hepatitei cronice cu AgHBs cu rezultate încurajatoare.

Doza este de 5—15 mg/kilocorp/zi, în perfuzie intravenoasă lentă, la 12 ore, timp de 10 zile.

Reacții adverse : greață, vărsături, slăbiciune musculară, tromboflebite, efecte hematologice.

Ribavirina (Virozele). Ca și ceilalți derivați nucleozidici, ribavirina inhibă replicarea unui număr mare de virusuri ADN și ARN, atît în culturi celulare, cît și la animalele infectate. Este activă pe virusul herpes simplex, citomegalic, adenovirusuri, virusurile gripale A și B, rinovirusuri, enterovirusuri, virusurile hepatitei acute.

Mecanismul de acțiune este inhibarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor.

Indicații. În profilaxia gripei, a dat rezultate slabe. În tratamentul hepatitei acute virale tip B, a dat rezultate încurajatoare. Aplicarea mai largă necesită încă cercetări.

Doza este de 10 mg/kilocorp/zi, divizată în 4 prize, timp de 5—10 zile.

Interferonii. Sînt proteine care conferă celulelor rezistență față de infecția virală, inhibă proliferarea virală și reglează răspunsul imun.

Interferonul reprezintă unul din mijloacele de apărare antiinfecțioasă nespecifică (vezi și pag. 33), acționînd în special în infecții virale, dar și față de alte microorganisme. Posedă o relativă specificitate de specie, acționînd mai ales asupra celulelor speciei animale care le-a produs.

Se cunosc cel puțin 2 tipuri de interferoni : *tipul I*, produs de către leucocite și fibroblaști umani, ca răspuns la infecția virală ; *tipul II*, produs de limfocitele T imune, ca răspuns la un contact cu un virus specific, la care acestea au fost sensibilizate anterior. Ambele tipuri pot fi produse în timpul unei infecţii virale.

În ultimii ani, s-a reuşit obţinerea de interferoni umani în culturi de E. coli, prin procedee de recombinare a ADN.

Mecanism de acţiune. În primele faze, interferonul se leagă de receptorii specifici de la suprafaţa celulelor, determinînd sinteza unor enzime, care blochează reproducerea virală prin inhibarea translaţiei ARN-mesager şi transcripţiei ADN viral, cu repercusiuni asupra sintezei acizilor nucleici şi proteinelor proprii virusului, precum şi asupra asamblării şi eliberării virusului.

Interferonii cresc activitatea celulelor ucigaşe naturale şi a macrofagelor, iar în unele condiţii şi pe aceea a limfocitelor T. Au şi efect imunodepresiv diminuînd sinteza de anticorpi a limfocitelor T şi B, efect mai exprimat la interferonul tip II.

În *terapia antivirală*, a fost utilizat mai ales interferonul de tip I, deoarece tipul II nu a fost produs în cantităţi suficiente. Preparatele de interferon, pe măsura perfecţionării, au fost din ce în ce mai pure, ajungînd la o puritate de 5×10^6 U. pe miligram.

Interferonul leucocitar poate fi administrat intravenos, subcutan sau intramuscular. Este preferată calea intramusculară, deoarece este mai comodă şi asigură o concentraţie prelungită în organism, interferonul fiind detectat în ser şi după 24—48 de ore. Interferonul fibroblastic uman este rapid inactivat intramuscular şi trebuie administrat intravenos. Urina, saliva, bila, L.C.R. inactivează repede la 37° interferonul.

Doza de interferon administrată, în general, a fost de 5×10^5 U./kilocorp/zi.

Indicaţii. Avînd spectru de acţiune larg, interferonii sînt indicaţi în numeroase boli provocate de virusuri ADN şi ARN. Aplicarea largă s-a făcut la imunodepresaţi cu herpes zoster, cu rezultate bune, ducînd la reducerea extinderii leziunilor şi a durerii. În varicelă, la copii cu neoplasm, au prevenit complicaţiile. În hepatita acută virală persistentă tip B, a dus la îmbunătăţirea evoluţiei. În keratitele herpetice, previne recidivele.

Profilactic, interferonul este aplicat la canceroşi, în transplante renale, cu efecte protectoare faţă de herpes, zoster, varicelă şi keratita herpetică.

Reacţii adverse după administrarea intramusculară : febră, greaţă, vărsături, dureri şi eritem local, leucopenie şi trombocitopenie.

Pentru viitor se impune descoperirea unor noi surse de interferoni. O sursă bună ar fi celula limfoblastoidă din limfomul Burkitt. De asemenea, recombinarea genetică poate fi o tehnică demnă de utilizat, în acest scop. Se impune de asemenea evaluarea clinică a *inductorilor de interferon* (Poli I, Poli C), precum şi regimul optim de tratament cu interferoni la bolnavii cu cancer şi herpes zoster, la cei cu transplant renal, cu infecţii cu virus citomegalic, la bolnavii cu herpes recurent, ca şi în hepatita cronică.

Aciclognanosina (Acyclovir). Este un nucleozid sintetic. Acţionează prin inhibarea ADN-polimerazei şi a sintezei acizilor nucleici. Este cea mai recentă substanţă antivirală, avînd o toxicitate scăzută.

Este activă pe virusurile : herpes simplex (I și II), varicelozosterian, Epstein-Barr. Nu are acțiune pe virusul citomegalic. În culturi de țesuturi are o acțiune de 160 ori mai puternică pe virusul herpes simplex decît vidarabina, care la rîndul ei este de 10 ori mai activă decît IDU. Efectul terapeutic a fost studiat pe animale.

Doza este de 5 mg/kilocorp/24 ore, timp de 5 zile.

Indicații. A fost utilizată în keratita herpetică și ulcerul cornean herpetic, sub forma de unguent 3%. În unele țări, a fost utilizată în tratamentul herpesului zoster și în infecții sistemice cu virus herpes simplex cu rezultate promițătoare.

Rifampicina. Substanță antituberculoasă, cu efect redutabil și pe alte bacterii, rifampicina pare a fi eficientă în herpes zoster, varicelă și herpes simplex.

În doză de 10 mg/kilocorp/zi, în herpes zoster și în herpesul simplex (labial și genital), la 2—3 zile după începutul bolii, ar reduce durerile și ar scurta evoluția bolii, elementele eruptive involuînd mai rapid.

5.7. TRATAMENTUL PATOGENIC

Alături de tratamentul etiologic, tratamentul patogenic are o importanță covîrșitoare în evoluția bolilor infecțioase ale copilului, uneori chiar o importanță vitală.

Tratamentul patogenic cuprinde măsuri complexe, care se adresează redresării unor mecanisme și funcții importante ale organismului. Astfel de situații, în care se impune tratamentul patogenic, sînt următoarele : *inflamația puternică la diverse niveluri* (tratament antiinflamator), *dezechilibrul hidroelectrolitic* (reechilibrarea hidroelectrolitică), *insuficiența renală acută, insuficiența respiratorie acută, insuficiența cardiacă acută, insuficiența hepatică acută, coma cerebrală, șocul infecțios.*

Tratamentul patogenic se încadrează ca măsură salvatoare în terapia de urgență în *coma infecțioasă, meningitele* și *encefalitele acute, șocul infecțios, septicemii.*

În boli cu perturbări mari în echilibrul hidroelectrolitic (holeră, toxiinfecții alimentare, dizenterie), tratamentul patogenic depășește în eficacitate tratamentul etiologic, viața copilului fiind salvată prin tratamentul patogenic.

În infecții virale severe, în care nu există tratament etiologic, tratamentul se bazează pe cel patogenic (tratament antiinflamator, antialergic etc.), ca de ex. în : encefalite, forme severe de oreion, de rujeolă, de gripă, laringite obstruante etc.

5.7.1. TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

5.7.1.1. MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDE *

Acidul acetilsalicilic (Aspirin). Are efecte foarte bune antiinflamatoare și efecte secundare nedorite minime (iritații gastrice și rareori hemoragii, în cure intense și prelungite). Acțiunea se exercită prin inhibarea eliberării de prostaglandine și inhibarea sistemului adenilciclază-AMP ciclic.

---

* *Paracetamolul* este antipiretic puternic și analgezic, dar nu are acțiune antiinflamatoare.

Este un derivat salicilic, cu acțiune analgezică, antipiretică și antiinflamatoare. Acțiunea antiagregantă plachetară este prezentă la doze uzuale.

Doza, în general, este de 30—100 mg/kilocorp/zi, divizată în 4—6 prize.

Indicații. Ca analgezic, este utilizat în artralgii, neuralgii. Ca antipiretic, este indicat în stări febrile de diverse cauze. Ca antiinflamator, este indicat în reumatismul articular acut sau în poliartrita cronică evolutivă.

Aminofenazona (Pyramidon). Acțiunea analgetică este foarte intensă, iar efectele antipiretice și antiinflamatoare marcate, comparabile cu ale acidului acetilsalicilic.

Reacțiile adverse sînt rare. În tratamente de lungă durată poate să apară leucopenie.

Doza uzuală este de 0,10 g/an de vîrstă/zi sau, pînă la 2 ani, doza este de 0,05 g—0,15 g/zi ; peste 2 ani, doza este de 0,15—0,50 g/zi. Doza se divide în 2—3 prize/zi. Ca antireumatic, doza este de 0,05—0,08 g/kilocorp/zi, divizată în 3—4 prize.

Indicații. A fost larg utilizat ca analgezic și antipiretic. Astăzi, este folosită în mai mică măsură.

Fenilbutazona. Derivat de pirazol, prezentată sub formă de drajeuri a 200 mg și supozitoare a 250 mg. Predomină acțiunea antiinflamatoare, dar are și acțiune analgezică și antipiretică. Se administrează pe cale orală, peste 3 ani, inițial doza fiind de 6—10 mg/kilocorp/zi, care apoi se scade. Supozitoarele se administrează 1 supozitor/zi, la copii peste 6 ani.

Indicațiile sînt restrînse în pediatrie. Eventual, se folosește la copii mari, ca antiinflamator, în artrita cronică evolutivă, în encefalite, paralizii faciale etc.

5.7.1.2. MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE STEROIDE (CORTICOSTEROIZI)

Corticosteroizii posedă cea mai puternică acțiune antiinflamatoare, avînd indicații în multe boli infecțioase ale copilului. Medicația antimicrobiană nu poate rezolva singură, întotdeauna, procesul de vindecare, astfel încît terapia patogenică, mai ales cea inflamatoare, își păstrează toată valoarea.

În desfășurarea bolilor infecțioase, la copil, pot apărea numeroase tulburări și dezechilibre grave, care trebuie corectate, în această privință hormonii corticosteroizi avînd un rol foarte important.

Fenomenele toxice pot uneori sidera bolnavul, în cîteva ore sau zile, înainte ca acțiunea substanțelor antimicrobiene să se facă simțită. Substanțele antimicrobiene nu posedă nici un efect antitoxic, decît cel mult indirect, prin suprimarea agenților patogeni, ca surse toxigene. Mai mult, prin efectul lor, duc la punerea în libertate — uneori rapidă și masivă — de endotoxine, rezultate din distrugerea germenilor. Astfel, se realizează șocul endotoxinic, tablou dramatic de insuficiență circulatorie periferică acută, care survine mai ales în cursul unor infecții endotoxinice severe, de obicei determinate de bacterii gramnegative (toxiinfecție alimentară severă, dizenterie formă hipertoxică, meningococemie severă cu sindrom Waterhouse-Friderichsen etc.). În aceste situații, numai corticosteroizii, pe cale intravenoasă, pot realiza salvarea bolnavului.

Sindromul capilar, poate să apară în formele grave ale unor boli virale (gripă, rujeolă, hepatită acută virală etc.), fiind caracterizat prin alterarea capilarelor, cu creșterea permeabilității lor, mergînd pînă la sindrom hemoragic generalizat, care poate duce la colaps grav circulator. Corticosteroizii, prin acțiunea lor complexă antiinflamatoare și de creștere a rezistenței capilare, își găsesc aici o indicație foarte eficientă.

Insuficiența suprarenală poate să apară în cursul unor boli infecțioase, ca urmare a unei hipofuncții suprarenale preexistente, pe care infecția, care crește necesitatea de corticoizi, o accentuează. În această situație, corticoizii au un rol substitutiv eficace.

Procesul inflamator, în cursul unor boli infecțioase, poate duce la formarea excesivă de țesut conjunctiv și de fibroblaști, ceea ce modifică structura parenchimatoasă a unor organe sau poate favoriza închistări și cloazonări în diverse seroase, împiedicînd acțiunea antibioticelor. Corticoizii, prin efectul antiinflamator de diminuare a edemului și a reacției fibroblastice, pot avea un efect favorabil.

Procese alergice se pot dezvolta într-o serie de boli infecțioase ale copilului, din cauza sensibilizării organismului la antigenul, devenit alergen, al agentului infecțios, prin conflictul antigen-anticorp produs la nivelul țesuturilor sensibilizate. Alteori, se dezvoltă o sensibilizare a organismului față de propriile țesuturi, alterate de agentul patogen, prin formarea unui antigen complex (antigen + țesut alterat), un autoantigen, care duce la apariția de autoanticorpi. În cazul repetării contactului cu agentul infecțios, conflictul antigen-anticorp se produce la nivelul țesutului în cauză, rezultînd un proces de autoagresiune (glomerulonefrita acută postscarlatinoasă, endocardita reumatismală, hepatita cronică posthepatită virală acută etc.). Se realizează, astfel, o boală autoîntreținută. Această componentă alergică poate fi combătută eficace, prin administrarea de corticosteroizi. Mecanismul de acțiune a cortizonului ar fi acțiunea antiinflamatoare, creșterea rezistenței capilare și micșorarea permeabilității acestora, prin acțiunea antihialuronidazică și împiedicarea formării de anticorpi și de autoanticorpi.

Dezechilibrul hidroelectrolitic, care apare deseori în bolile infecțioase (pierdere de apă și electroliți), poate fi corectat și prin administrarea de corticosteroizi (în toxiinfecții alimentare, dizenterie etc.).

Efecte favorabile. În principal, corticosteroizii ar avea următoarele efecte favorabile în bolile infecțioase ale copilului :

— *rol substitutiv,* de a corecta insuficiența suprarenală din cursul bolilor infecțioase ;

— *acțiune antiinflamatoare,* manifestată prin scăderea febrei, reducerea V.S.H., normalizarea raportului albumine/globuline, diminuarea edemului, prin inhibiţia hialuronidazei tisulare şi creşterea rezistenţei capilare, cu împiedicarea exodului plasmatic din vase (în : laringite acute obstruante asfixice, edem malign, orhită urliană), atenuarea reacţiei fibroblastice şi conjunctive şi a formării de exsudat, ceea ce evită formarea unor complicaţii, sechele şi potenţarea acţiunii antibiotice ;

— *acţiune antialergică ;*

— *acţiune antitoxică,* în special faţă de endotoxine, printr-o neutralizare a acestora, dar şi printr-un efect antitoxic general, rezultat din creşterea rezistenţei capilare, acţiunea antitoxică exercitîndu-se şi asupra exotoxinelor şi asupra toxinelor şerpilor veninoşi.

Efecte nefavorabile. Corticosteroizii au şi următoarele acţiuni nefavorabile, importante în bolile infecţioase ale copilului :

— *acţiune proinfecţioasă,* care se manifestă prin difuzarea infecţiei de la focarul infecţios primar, ducînd la diseminarea infecţiei din aproape în aproape şi pe cale generală ;

— *deprimare corticosuprarenală.*

Mecanismul acţiunii proinfecţioase este complex şi se explică prin mai multe acţiuni :

— împiedicarea formării barajului antiinfecţios local, prin inhibarea proliferării fibroblastice ;

— inhibarea fagocitozei ;

— inhibarea sau diminuarea imunogenezei, a formării anticorpilor ;

— scăderea alexinei.

Astfel, se explică tendinţa la generalizare a unor infecţii preexistente, favorizarea de complicaţii infecţioase, precum şi a recidivelor.

Utilizarea hormonilor corticoizi pe o durată scurtă, aşa cum se procedează de cele mai multe ori în tratamentul bolilor infecţioase, face ca beneficiile să depăşească în general riscul efectelor nefavorabile.

Reacţii adverse. În afara efectului proinfecţios, trebuie avute în vedere şi următoarele reacţii adverse ale corticosteroizilor :

— hiperglicemie cu glucozurie (se poate declanşa un diabet latent sau se poate agrava un diabet manifest) ;

— accentuarea catabolismului proteic, cu oprirea creşterii ; apariţia de atrofii musculare şi osteoporoză ;

— retenţie de sodiu, cu tendinţa la edeme ;

— hipopotasemie ;

— hipertensiune arterială ;

— acţiune rahitogenă ;

— tulburări neuropsihice, cu euforie, excitaţie, agitaţie ;

— acţiune ulcerogenă ;

— modificări endocrine (inhibarea secreţiei de ACTH ; manifestări de hipercorticism cu adipozitate, acnee, hirsutism, retenţie hidrosalină) ;

— alte tulburări (obişnuinţă, dependenţă de cortizon, leucocitoză, scăderea producţiei de interferon, deprimarea imunităţii celulare şi umorale).

Reguli de bază în terapia cu corticosteroizi la copil. Pentru reducerea la minimum a efectelor dăunătoare şi pentru a profita din plin de efectele favorabile, în terapia cu hormoni corticoizi, trebuie să se țină seama de următoarele reguli de bază :

— Hormonii corticosteroizi nu constituie o medicație de rutină în bolile infecțioase, ci una de excepție sau de indicație foarte atent aleasă.

— Prescrierea trebuie făcută în funcție de boală, după cercetarea amănunțită a bolnavului, pentru evidențierea contraindicațiilor relative sau absolute și luarea de măsuri de prevenire a efectelor secundare, în doza optimă și pe calea impusă de forma clinică.

— Indicația terapiei cu corticosteroizi trebuie apreciată după o o prealabilă cîntărire a efectelor favorabile, în comparație cu riscurile administrării lor.

— În bolile bacteriene, se asociază obligatoriu substanțe antibacteriene, la care germenul este sensibil. Nu se administrează corticosteroizi în infecții produse de germeni cu chimiosensibilități variate, înainte de a se cunoaște antibiograma. În bolile virale, se pot asocia gammaglobuline.

— Oprirea tratamentului cu corticosteroizi se poate face brusc în tratamentul de scurtă durată. În tratamentul de lungă durată, oprirea tratamentului cu corticosteroizi se va face cu multă atenție.

Indicații și contraindicații în bolile infecțioase ale copilului. *Indicații majore:*

— formele hipertoxice ale unor boli infecțioase (scarlatină, gripă, rujeolă, febră tifoidă) ;

— șocul infecțios, provocat în special de bacterii gramnegative, care conțin cantități mari de endotoxine, ca și sindromul Waterhouse-Friderichsen ;

— reacția de tip Herxheimer, care apare uneori în febra tifoidă și în bruceloză, din cauza unei doze inițial prea mari de antibiotice ;

— complicațiile neurologice postinfecțioase (encefalite, mielite, poliradiculonevrite, polinevrite), în diferite boli infecțioase (tuse convulsivă, rujeolă, varicelă, oreion, infecții cu alte virusuri) ;

— complicațiile neurologice postvaccinale (encefalite, mielite, poliradiculonevrite, polinevrite), care pot să apară după vaccinările antivariolică, antirabică, antipertussis ;

— manifestările hematologice din unele boli infecțioase cu caracter alergic (anemie hemolitică, agranulocitoză, purpură) ;

— șocul anafilactic după seruri imune eterologe ;

— hepatita acută virală în precomă și comă ;

— laringita acută obstruantă virală ;

— reumatismul articular acut cu cardită reumatismală.

Indicații selective:

— mononucleoza infecțioasă forma severă ;

— toxiinfecția alimentară severă și dizenteria severă ;

— tusea convulsivă severă, cu crize frecvente de apnee și accese frecvente ;

— cărbunele cu edem malign ;

— hepatita virală acută severă forme prelungite colestatice, hepatita cronică ;

— trichinoza severă, cu edem intens și manifestări alergice ;
— orhita urliană ;
— pneumoniile virale severe.

Contraindicații:

— boli virale veziculare (vaccină, varicelă, herpes zoster, herpes simplex) ;
— micoze ;
— amibiază, toxoplasmoză, malarie.

Tehnica administrării corticoizilor (vezi și tabelul 5. *II.*). *Alegerea corticoidului* se face în funcție de tipul de afecțiune (evoluție acută sau cronică), de stările morbide asociate, de modul de administrare și de reacțiile adverse posibile. Cel mai larg utilizate sînt *prednisonul* și *prednisolonul.* Pentru obținerea unui efect rapid, se folosește *hemisuccinatul de hidrocortizon* sau *hemisuccinatul de prednisolon* (Soludacorten H), injectabile intravenos.

În afecțiuni reumatismale, se asociază corticosteroidul cu un antiinflamator nesteroidic, care dă posibilitatea utilizării unei doze mai mici de corticosteroid cu efecte antiinflamatoare sinergice și a reducerii reacțiilor adverse.

În tratamente prelungite, se va evita triamcinolonul, care produce mai ușor atrofii musculare. La bolnavii cu labilitate psihică, se va evita dexametazona.

Posologia trebuie individualizată, în funcție de forma clinică, de stări morbide asociate, de reacțiile adverse. În tratamentul substitutiv, doza este de 1/10 din doza obișnuită.

În afara tratamentului substitutiv, dacă s-au obținut rezultatele scontate, se trece de la forma injectabilă la forma orală, apoi se reduce doza, căutîndu-se a se menține efectul favorabil cu doza minimă, pînă la oprirea tratamentului.

Măsurile igienico-dietetice sînt cele recomandate în vederea prevenirii și corectării diverselor reacții adverse (regim desodat, administrare de ClK și de pansamente gastrice).

Ritmul de administrare și sevrajul urmăresc diminuarea sau anihilarea reacției adverse de inhibare a secreției de ACTH, cu urmare reducerea secreției de glicocorticoizi și atrofia capsulei suprarenale, mai marcate în tratamentele lungi și apariția dependenței de cortizon.

Ritmul de administrare este dictat de forma clinică a bolii. În infecțiile grave, în care intervenția cu hormoni corticoizi trebuie să fie rapidă, se utilizează de obicei hemisuccinatul de hidrocortizon, injectabil intravenos, la intervale de 12 ore, 8 ore, 6 ore sau chiar 4 ore, dacă starea clinică a copilului o impune.

În celelalte boli infecțioase ale copilului, în care terapia cu corticoizi nu impune urgență, ca și în cazurile în care s-a început cu forma de administrare intravenoasă și situația s-a ameliorat, se recurge la administrarea corticoidului pe cale orală, cel mai des fiind utilizat prednisonul.

Ritmul de administrare a formei orale de corticoid urmărește, în principiu, respectarea ritmului circadian de secreție a corticosuprarenalei, care variază în cursul unei zile, mai mult de 50% din producţia zilnică de hormoni avînd loc în primele ore ale dimineţii. În acest moment al zilei, organismul este obişnuit la niveluri înalte de cortizol. Producţia minimă este în mijlocul nopţii, cînd organismul nu este adaptat la nivelul mare de cortizol. S-a constatat că aportul exogen de hormoni corticosteroizi poate produce un efect inhibitor minim asupra secreţiei de ACTH, dacă se respectă un anumit ritm de administrare, corelat cu ritmul circadian. Astfel, administrarea unor doze zilnice unice, în cursul primelor ore ale dimineţii, are un efect inhibitor minim, în timp ce administrări repetate, în cursul zilei, şi mai ales în jurul orei 24, au efecte inhibitorii marcate, realizînd în final dependenţa de corticoizi. Din această cauză, schema terapeutică, unanim acceptată astăzi, este doza unică, zilnică, administrată dimineaţa între orele 6 şi 8.

Întreruperea tratamentului cu corticoizi (sevrajul) se face cu o atenţie deosebită şi cu o tehnică minuţioasă, tot în vederea evitării inhibării secreţiei de ACTH şi implicit a secreţiei unor cantităţi prea mici de cortizol de către suprarenală, cu apariţia consecutivă a dependenţei de cortizon.

În corticoterapia de scurtă durată (în jur de 14 zile), întreruperea tratamentului se poate face brusc, fără apariţia efectelor secundare amintite.

În corticoterapia de durată îndelungată, de peste 3—4 săptămîni (în : encefalite acute, poliradiculonevrite, paralizii faciale, hepatită cronică, reumatism articular acut cu cardită etc.), există pericolul de apariţie a dependenţei de corticoizi, prin inhibarea secreţiei de ACTH. În această situaţie, pot fi utilizate 2 tehnici de continuare a tratamentului cu corticoizi şi de sevraj, care să împiedice apariţia dependenţei de cortizon, şi anume :

— Tratamentul discontinuu constă în administrarea corticosteroidului o dată la 2 zile, doza administrată fiind echivalentă cu necesarul pentru 48 de ore (deci cu doza pe 2 zile, dacă administrarea s-ar face zilnic) sau chiar mai mică, ajungîndu-se ca doza aplicată la 2 zile să fie egală cu doza administrată zilnic. Această schemă permite reluarea activităţii hipofizare, inhibarea activităţii hipofizare după o astfel de doză durînd între 12 şi 36 de ore. Aplicarea terapiei discontinue, în afara avantajului de a nu inhiba activitatea hipofizară, are şi alte avantaje, în sensul micşorării altor reacţii adverse. Astfel, în terapia discontinuă, numărul de leucocite, răspunsul inflamator şi semiviaţa neutrofilelor rămîn normale, spre deosebire de terapia zilnică.

— Reducerea treptată în scară a dozelor de corticosteroizi se face cu mai multe zile sau săptămîni înainte de întreruperea tratamentului ; de obicei, doza zilnică se scade cu 5 mg în fiecare săptămînă, pînă se ajunge la o doză de 10 mg/zi, apoi se scade mai lent, cîte 1 mg în fiecare săptămînă.

Este prudent să se reia corticosteroidul sau să se mărească doza la cel mai mic semn de agresiune, nu numai în timpul perioadei de înţărcare, dar şi o vreme după aceasta (1 an).

Tabelul 5.11

Hormonii corticosteroizi utilizaţi în bolile infecţioase ale copilului

D. C. I.	*Denumiri comerciale*	*Forma de administrare*	*Doza. Ritm*	*Calea de administrare*	*Indicaţii speciale*
Hidrocortizon acetat	Scherson Hidrocorton	Fiole a 25 mg	0,5–2 ml la 10 zile	Intra- şi periarticular. Local, în sacul conjunctival	Artrită Periartrită Bursită
Hidrocortizon hemisuccinat	Solu Cortef *Hidrocortizon hemisuccinat*	Fiole a 25 mg	10–20 mg/kilocorp/zi, la 6–12 ore	Intravenoasă	Medicaţie de urgenţă cu efect rapid
Prednison (deltacortizon)	Cortancyl Ultracorten Deltacortone *Prednison*	Comprimate: 1 mg şi 5 mg	1–2 mg/kilocorp/zi Dimineaţa între orele 8 şi 9 (priză unică)	Orală	Indicaţii uzuale de corticoterapie
Prednisolon (deltahidro-cortizon)	*Supercortizol* Hidrocortancyl Ultracorten H Delta-cortil	Comprimate a 5 mg	1 mg/kilocorp/zi Dimineaţa între orele 8 şi 9 (priză unică)	Orală	Idem
Dexametazona	*Superprednol* Decadron Millicorten	Comprimate a 0,5 mg	0,08 mg/kilocorp/zi Dimineaţa între 8 şi 9 (priză unică)	Orală	Idem
Prednisolon hemisuccinat	Solu-dacortin H-250	Fiole a 250 mg	10–25 mg/zi la copii mici şi sugari	Intravenoasă	Indicaţie de urgenţă cu efect rapid
Metil prednisolon succinat	Urbason	Fiole a 20, 40 şi 250 mg	10–25 mg/zi la copii mici şi sugari	Intravenoasă	Idem
Triamcinolon	Triamcinolon Kenacart Volon	Comprimate a 4 mg	4–8 mg dimineaţa	Orală	Indicaţiile corticoterapiei În afecţiuni dermatologice

5.7.2. REECHILIBRAREA HIDROELECTROLITICĂ

Dezechilibrarea hidroelectrolitică acută apare deseori în bolile infecțioase ale copilului, din cauza vărsăturilor și diareei acute, care apar mai ales în infecțiile digestive acute, și anume (în ordinea frecvenței) : dizenterie, enterocolită acută de altă etiologie infecțioasă, holeră.

Deshidratarea acută este consecința pierderii în mod brusc a unei cantități mari de apă și electroliți. Gradul deshidratării se apreciază clinic și se exprimă procentual față de greutatea corporală.

În general, deshidratarea sub 5%, cu pierdere în greutate sub 5% din greutatea corporală, nu se însoțește de semne evidente clinic. Deshidratarea între 5 și 10% din greutate se traduce prin următoarele semne clinice : pliu cutanat leneș, fontanelă anterioară deprimată, ochi încercănați, extremități reci, tegumente marmorate și cianotice, oligurie. Peste 10%, la aceste semne, se adaugă : comă, colaps cardiovascular, acidoză.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se efectuează în raport cu gradul de deshidratare.

În deshidratarea ușoară sau în cea gravă (5% sau chiar peste 5%), cînd calea orală este practicabilă, rehidratarea se face cu soluția denumită *Gesol* (glucoză 20 g, clorură de Na 3,5 g, bicarbonat de Na 2,5 g, clorură de potasiu 1,5 g, pentru 1 litru de apă sau ceai de mentă). Utilizarea acestei soluții este superioară dietei hidrice, deoarece prezența glucozei ușurează absorbția intestinală a sodiului și ameliorează vărsăturile. Gesolul se administrează ad libitum.

În deshidratarea severă (10% sau peste), însoțită de colaps, comă și acidoză, reechilibrarea hidroelectrolitică se face pe cale endovenoasă. Cînd calea orală devine practicabilă, se poate combina calea parenterală cu cea orală, pe care se administrează soluția Gesol.

Reechilibrarea hidroelectrolitică endovenoasă se face prin următoarele etape :

— *Restabilirea volemiei,* necesară cînd copilul este în colaps, se efectuează în primele 30 de minute cu înlocuitori de plasmă (*Dextran,* Rheomacrodex) sau cu plasmă, în cantitate de 10—20 ml/kilocorp, administrată intravenos cu seringa sau în perfuzie rapidă.

— *Corectarea acidozei* se efectuează în următoarele 90 de minute, administrînd o soluție molară de bicarbonat de sodiu (84 g ‰), în care 1 ml este egal cu 1 miliechivalent de bicarbonat de sodiu. Se administrează aprox. 2 mEq/kilocorp/24 de ore[*]. Soluția de bicarbonat de sodiu se diluează $^1/_3$ cu soluția de glucoză 5% și se administrează intravenos, în 90 de minute.

— *Înlocuirea pierderilor patologice de apă și electroliți*[**], anterioare instituirii tratamentului, urmărește refacerea compoziției lichidului extracelular. Se efectuează în următoarele 6 ore printr-o perfuzie endovenoasă de glucoză 5%, în cantitate de aprox. 100—120 ml/kilocorp. Electroliţii care se adaugă sînt în soluţia de ClNa 58,5 g‰ (1 ml = 1 mEq) şi soluţia de ClK 74,6 g‰ (1 ml = 1 mEq). Se administrează în cantitate de aprox. 3 mEq/kilocorp din fiecare (Na şi K). Aceste soluţii se introduc $^{1}/_{2}$ în primele 8 ore, adică în această etapă, iar restul în următoarele 16 ore. Se administrează K, numai dacă diureza este păstrată şi dacă există semne clinice de hipopotasemie (meteorism abdominal, pareză vezicală, hipotonie musculară, eventual modificări pe ECG).

---

[*] *Calculul pentru bicarbonat :* numărul de mEq de bicarbonat de Na = excesul de baze × spațiul extracelular (greutatea × 0,3).

Calculul pentru Na și K : numărul de mEq Na și K = 1 mEq × (numărul de mEq normal — numărul de mEq existenți) × (greutatea × 0,3).

[**] Pentru calculul necesarului de electroliți, este obligatorie ionograma la Asturp.

— *Acoperirea pierderilor fiziologice* (raţia de întreţinere). Sa aplică după 8 ore de la debutul reechilibrării şi durează 16 ore. Raţia de întreţinere este de 80 ml lichide pe kilocorp, cu glucoză 7,5 g%, iar electroliţii cîte 1 mEq/kilocorp din Na, K şi Mg şi 2 mEq calciu pe kilocorp.

— A doua zi se face *înlocuirea pierderilor patologice* de apă şi electroliţi ulterioare începerii tratamentului. Evaluarea cantităţii pierderilor de apă se estimează aprox. la 10—25 ml apă/kilocorp/zi. La această cantitate, se adaugă nevoia de întreţinere de 80 ml/kilocorp şi se introduce sub formă de glucoză 5%.

— *Restabilirea compoziţiei lichidului intracelular* se face în următoarele zile prin administrarea de Na, K, Ca, pe cale orală.

5.7.3. TRATAMENTUL ŞOCULUI INFECŢIOS

Şocul infecţios este o manifestare clinică şi biologică sistemică foarte gravă, determinată de pătrunderea bruscă în sînge a unei cantităţi mari de microorganisme (de obicei bacterii) sau a toxinelor lor, caracterizată printr-o stare de insuficienţă hemodinamică acută, cu irigarea insuficientă a ţesuturilor, inhibiţie acută a respiraţiei tisulare, însoţită de dezorganizarea proceselor celulare şi dereglări sistemice în cascadă succesive şi sumative (M. Voiculescu).

Etiologia şocului infecţios este reprezentată în 2/3 din cazuri de bacili gramnegativi, iar in rest de bacterii grampozitive, spirochete (leptospiroze), rickettsii, protozoare şi chiar virusuri.

Şocul infecţios apare în 30% din septicemiile cu bacili gramnegativi, precum şi după arsuri infectate, după cateterisme intravenoase, după perfuzii cu soluţii contaminate cu germeni, după transfuzii cu sînge contaminat, în febra tifoidă şi în bruceloză, după tratamente cu antibiotice în doză de atac, precum şi în forme supraacute ale unor boli infecţioase de tip endotoxinic (toxiinfecţii alimentare, meningococemie), ca şi în forme maligne ale unor boli infecţioase (scarlatină hipertoxică, stafilococie severă etc.).

Tabloul clinic al şocului infecţios prezintă mai multe stadii evolutive, cu desfăşurare extrem de rapidă şi importantă pentru măsurile terapeutice adaptate fiecărei etape şi anume : stadiul de şoc reversibil precoce şi stadiul de şoc reversibil tardiv, în care tratamentul poate avea succes, şi stadiul de şoc ireversibil, în care decesul survine în colaps algid.

Diagnosticul şocului trebuie să fie precoce, pentru ca terapia să fie aplicată în fazele reversibile. El se bazează pe date clinice şi paraclinice.

Clinic, şocul infecţios se suspectează după următoarele semne : hipertermie, puls slab filiform, hipotensiune arterială, tegumente la început calde şi umede, apoi reci şi umede, uneori cu manifestări hemoragice, respiraţii adînci şi frecvente, extremităţi reci, oligurie.

Investigaţiile de laborator obligatorii sînt următoarele : hematocrit, leucogramă, timp de coagulare, muncă de trombocite, timp de protrombină, uree, glicemie, ionogramă sanguină, lactacidemie, constante urinare, examene bacteriologice.

Tratamentul şocului infecţios este de mare urgenţă, şi comportă următoarele măsuri :

— refacerea masei circulante, umplerea patului vascular cu lichide, prin perfuzii intravenoase cu sînge, cu soluţii macromoleculare (*Dextran, Marisang*) sau cu soluţii cristaloide (soluţie salină fiziologică sau soluţie glucozată izotonică) ;

— asigurarea nevoii de oxigen a ţesuturilor printr-o aşezare corectă a bolnavului, degajarea căilor respiratorii, aspirarea secreţiilor, administrarea de oxigen pe sondă nazală ;

— corectarea acidozei metabolice se face cu soluţie de bicarbonat de sodiu sau cu THAM ;

— tratamentul antimicrobian cu antibiotice adecvate, administrate intravenos, după recoltarea pentru examene bacteriologice, preferîndu-se o asociere de antibiotice eficace pe bacili gramnegativi ;

— corticoterapie în doze mari, cu hemisuccinatul de hidrocortizon, în doză de 20 mg/kilocorp/zi ;

— medicamentele vasoactive pe alfa- şi betareceptori (izoprenalina sau dopamina) se aplică cu precauţie, numai după umplerea patului vascular ; noradrenalina cu efect vasopresor este contraindicată în şocul endotoxinic ;

— alte medicamente : cardiotonice, heparină, manitol şi furosemid, imunoglobuline umane specifice ;

— tratament chirurgical, prin suprimarea focarului septic.

Profilaxia şocului infecţios se face prin depistarea precoce şi tratarea focarelor infecţioase şi a septicemiilor cu antibiotice.

5.7.4. TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI RESPIRATORII ACUTE

În cadrul bolilor infecţioase ale copilului, insuficienţa respiratorie acută apare prin 3 mecanisme :

— *Obstrucţia căilor respiratorii.* Acest mecanism se constată în : crupul difteric, crupul viral, flegmonul retrofaringian, edemul malign cărbunos, come infecţioase (acumulare de secreţii traheobronşice). În aceste situaţii, se administrează : antiinflamatorii (corticosteroizi intravenos), oxigen, antispastice. De asemenea, se aspiră secreţiile traheale, se aplică un tratament etiologic (antibiotice, seruri imune). La nevoie, se efectuează traheostomie.

— *Scoaterea din funcție a unui teritoriu pulmonar.* Acest mecanism este prezent în : bronhopneumonii, pleurezii, pneumotorax. Tratamentul se efectuează cu antibiotice, antiinflamatorii, oxigen. De asemenea, se evacuează empiemul, se aspiră aerul în circuit închis etc.

— *Limitarea sau suprimarea mișcărilor respiratorii ale toracelui.* Acest mecanism este prezent în paralizia musculaturii respiratorii (poliomielită, poliradiculonevrită) sau în caz de contractură a acestei musculaturi (tetanos). În prima eventualitate, se face respirație artificială, cu ajutorul unui aparat de respirație artificială, cu presiune pozitivă intermitentă (tip Engström, BIRD, LOSCO), cu sau fără traheostomie, cu aspirarea secreției traheale și oxigenoterapie permanentă (vezi și cap. *10.9.9.* „Poliomielita").

În tetanos, se efectuează tratament specific (imunoglobuline umane specifice anti-tetanos sau ser eterolog antitetanic), relaxante musculare (diazepam), oxigenoterapie ; în cazuri severe, se face curarizare, traheostomie și protezare respiratorie cu aparatele descrise mai sus (vezi și cap. *9.1.4.* „Tetanos").

5.7.5. ALTE SITUAȚII DE APLICARE A TRATAMENTULUI PATOGENIC

Insuficiența cardiacă acută. În bolile infecțioase ale copilului, insuficiența cardiacă acută survine destul de des, mai ales consecutiv miocarditei toxice (difterie, febră tifoidă, scarlatină hipertoxică, gripă, rujeolă severă etc.), consecutiv endocarditei bacteriene (de obicei, în septicemii), precum și concomitent cu insuficiența respiratorie acută (bronhopneumonii, pleurezii, pneumotorax).

În aceste situații, în afara tratamentului etiologic și patogenic al bolii de bază, se administrează și tonice cardiace. Digoxina și Lanatozidul C sînt cardiotonicele cele mai utilizate la copil.

Digoxina este prezentată sub formă de comprimate a 0,250 mg, fiole a 0.500 mg (2 ml), flacoane cu 10 ml soluție (0,50 mg/ml : 1 ml = 50 pic.). Digoxina este principalul cardiotonic folosit în pediatrie. Doza de saturare rapidă este de 0,04 mg/kilocorp, din care 1/2 se administrează intravenos la început, ca doză de start, urmată la 6—8 ore de încă 2 administrări constituite din cîte 1/4 din doza de saturare ; doza de întreținere este de 1/5 din doza de saturare și se aplică intravenos sau intramuscular, în 2 prize la 12 ore.

Lanatozidul C este prezentat sub formă de drajeuri de 0,25 mg, de fiole a 0,4 mg (2 ml) și de soluție orală 0,10% (flacon a 10 ml, în care 10 picături = 1 mg substanță, iar 1 picătură = 0,03 mg).

Doza de saturare rapidă este de 0,03 mg/kilocorp, divizată în 3—4 prize egale, cu administrare intramusculară. Doza de întreținere este de 1/3—1/4 din doza de saturare rapidă, administrată în 2—3 prize egale. Terapia cardiotonică se aplică sub o permanentă supraveghere clinică (puls, auscultația cordului, tensiune arterială, eventual ECG).

Insuficiența hepatică acută poate surveni în hepatita virală acută, în leptospiroze, in septicemii cu atingere hepatică (stafilococi sau cu bacili gramnegativi). Tratamentul, după situație, constă în perfuzie de sînge sau plasmă, corticosteroizi în doze mari, antibiotice, perfuzii cu soluții de glucoză, fructoză (vezi și capitolele respective).

Insuficiența renală acută poate surveni în leptospiroze, în salmoneloze sistemice, în septicemii, în holeră, în boli diareice acute cu deshidratare masivă. Semnele majore sînt : anuria, azotemia, hiperpotasemia, acidoza metabolică. Tratamentul este complex : reechilibrare hidroelectrolitică, sub controlul ionogramei și ECG, antibiotice. Dacă nu se reușește, se impune efectuarea dializei renale (rinichi artificial), **într-un centru specializat.**

Coma cerebrală din encefalitele acute de variate etiologii, din meningitele acute bacteriene sau virale, ca și din malarie și abcesul cerebral este determinată de edemul cerebral acut. Tratamentul este complex : etiotrop, antiinflamator (cu corticosteroizi), antiedematos (soluții de manitol și de glucoză, furosemid), anticonvulsivant etc. (vezi și cap. „Encefalite“, „Meningite“, „Malaria“).

5.8. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC ȘI ALTE TRATAMENTE

Tratamentul diverselor simptome, care survin în cursul bolilor infecțioase ale copilului, au menirea de a ușura suportarea infecției respective, pentru ca aplicarea tratamentelor importante etiologice și patogenice să se poată face în condiții bune.

Manifestările, care impun cel mai des tratament simptomatic, sînt : febra, agitația, vărsăturile, tusea, durerea.

Febra, manifestare aproape nelipsită în bolile infecțioase acute ale copilului, se tratează cu antipiretice, pentru a se obține cît mai repede posibil starea de eutermie, febra avînd efecte negative atît în ceea ce privește apărarea antiinfecțioasă, cît și asupra rezistenței generale a organismului (afectarea aparatului cardiovascular, catabolism crescut etc.). De asemenea, la copil, febra poate provoca apariția convulsiilor, semn alarmant în evoluția unei boli infecțioase.

Dintre antipiretice, cele mai uzitate sînt acidul acetilsalicilic și paracetamolul, care intervin în faza de sinteză a producției de prostaglandine (cu efect asupra centrului termic din hipotalamus).

Agitația și *convulsiile,* manifestări frecvente în bolile infecțioase ale copilului, se tratează cu sedative și anume : diazepam (0,5 mg/kilocorp/zi), fenobarbital (5 mg/kilocorp/zi), cloral hidrat (25—50 mg/kilocorp/zi), clorpromazină (1—2 mg/kilocorp/zi).

Vărsăturile se tratează cu antiemetice. Cel mai indicat la copil este proclorperazina *(Emetiral),* sub formă de supozitoare (0,005 g și 0,025 g pe supozitor). Se administrează numai peste vîrsta de 5 ani, în doză de 0,3—0,5 mg/kilocorp/zi. Un bun antiemetic este și clorpromazina *(Clordelazin,* Plegomazin), în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi.

Tusea, frecventă în infecțiile acute respiratorii, se tratează cu infuzii sau siropuri expectorante. În tusea convulsivă, accesele de tuse se pot ameliora și cu clorpromazină *(Clordelazin)*, cu diazepam sau cu luminal.

Durerea, manifestată la copilul mic prin agitație, poate fi combătută prin sedativele mai sus amintite, iar la copilul mare și prin alte antialgice (*Antinevralgic*, *Algocalmin* etc.).

Tratamentul simptomatic este prevăzut și la fiecare boală infecțioasă în parte.

Tratamentul de susținere. Administrarea de *vitamine* în bolile infecțioase este justificată în următoarele situații :

— deficit vitaminic, apărut din cauza unei diete lipsite de vitamine sau printr-o intoleranță gastrointestinală prelungită ;

— efectele secundare ale terapiei antiinfecțioase (dismicrobism intestinal, cu deficit de vitamine din grupul B și de vitamina K) ;

— carență de vitamină, datînd dinaintea contractării bolii infecțioase, subnutriție cronică, sindrom de malabsorbție.

Aceste situații se corectează prin administrarea vitaminelor C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, P, K_1.

Vitaminizarea de rutină, nemotivată, este inutilă. Rolul antiinfecțios al vitaminei C și al altor vitamine hidrosolubile este discutabil.

Tratamentul fizioterapic este necesar în bolile infecțioase ale copilului, fie ca antiinflamator (laringite acute obstruante), fie pentru recuperarea unor paralizii (poliomielită, poliradiculonevrită, encefalite, paralizii faciale, polinevrite periferice etc.).

Tratamentul fizioterapic face parte din marele capitol al recuperării medicale și trebuie aplicat la timp și cu perseverență în bolile infecțioase ale copilului, care se însoțesc de paralizii.

În laringita acută obstruantă, cu dispnee importantă, pînă la asfixie, compresele fierbinți aplicate în regiunea cervicală, prin decongestionarea organelor profunde, pot produce o ameliorare evidentă a respirației. Compresele calde umede se aplică pe regiunea cervicală, schimbîndu-se imediat ce ele s-au răcit, înlocuindu-se cu altele calde.

Pentru recuperarea paraliziilor musculare, care apar în variate infecții ale sistemului nervos, se aplică tot comprese calde umede, parafină caldă, băi calde, mișcări în baie și reeducare neuromusculară. Aceste manevre terapeutice se aplică începînd imediat, după faza acută a bolii și trebuie continuate cu perseverență, pînă la obținerea la maximum a mișcărilor în segmentele paralizate. Recuperarea la început este mai rapidă, iar mai tîrziu este mai lentă.

În afara măsurilor indicate mai sus, în faze avansate de tratament, se mai aplică tehnici de electroterapie, precum și gimnastică medicală (vezi și cap. *10.9.9.* „Poliomielita“).

Tratamentul chirurgical. În cursul bolilor infecțioase ale copilului, sînt necesare deseori intervenții chirurgicale, în completarea celorlalte metode de tratament expuse pînă aici.

În infecții locale și regionale septice (abcese, flegmoane), se face incizia și drenajul acestor focare septice, provocate în general de germeni piogeni, cînd acestea au colectat sau chiar mai devreme, rezultatele fiind foarte bune.

Alte intervenții chirurgicale sînt necesare pentru înlăturarea unor focare infecțioase, și anume : excizia plăgii tetanigene în tetanos, înlăturarea unui focar infecțios dentar.

De asemenea, complicațiile chirurgicale ale septicemiilor sau ale febrei tifoide (perforație intestinală) se rezolvă chirurgical.

În laringita acută obstruantă, cînd tratamentul medical nu rezolvă situația, se recurge la traheostomie.

BIBLIOGRAFIE (pentru cap. 1, 2, 3, 4, 5)

ANGELESCU M. — Folosirea rațională a antibioticelor, Ed. medicală, 1976.

AZIMI P., CHASE P. — Rolul cefamandolului în tratamentul infecțiilor cu H.I. la copii, *J. of Pediatrics*, 1981, 6, 995.

BALȘ M. — Antibioticele, Ed. medicală, București, 1964.

BALȘ M. — Problema nerezolvată a antibiogramelor, *Viața med.*, 1980, 3, 101.

BERCEANU ȘT., PĂUNESCU E. — Biologia și patologia imunității, Ed. Acad. R.S.R., 1981.

BERGOGNE E. — Tendințe actuale ale antibioterapiei, *Nouvelle Presse méd.*, 1980, 39, 2 909.

BRUCKNER SILVIA — Unele particularități ale terapiei cu antibiotice la copil, *Viata med.*, 1972, 1, 3.

BRUCKNER I. I. — Metoda simplă de stabilire a posologiei de antibiotice in insuficiența renală cronică, *Med. internă (Buc.)*, 1978, 2, 173.

DALE DAVID și colab. — Prednison dat în zile alternative, 1974, 11, 1 154.

DAVIES J. — Rezistența bacteriilor la agenți antimicrobieni, *Triangle*, 1972, 4, 131.

DAUM R. și colab. — Profilaxia cu rifampicină la contacții de infecții sistemice cu Haemophilus influenzae tip B, *J. of Pediatrics*, 1981, 3, 485—491.

DUCA EUGENIA, DUCA M., FORTUNESCU G. — Microbiologie medicală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1979.

DRAGOMIRESCU M., NOVAC E., BUZINSCHI — Patogenia infecțiilor, Ed. Facla, 1980.

EICHEN WALD H., MC CRACKEN — Terapia antimicrobiană a copiilor. *J. of Pediatrics*, 1978, e, 337.

GARNIER J., GIRAUD E. — Utilizarea cefotaximei în bolile infecțioase ale copilului. *Nouvelle Presse méd.*, 1981, 8, 629.

GIUGLEA MÎNDRUȚA, GOLĂESCU MARIA, VOICULESCU M. — Amikacina — studiu clinic și de laborator, *Viața med.*, 1979, 12, 551.

GODIN M. și colab. — Nefrotoxicitatea aminozidelor, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1978, 36, 447.

GONȚEA I. — Alimentația rațională a omului, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.

GOLĂESCU MARIA — Derivații imidazolici în terapia infecțiilor, *Viața med.*, 1981, 8, 341.

GOLĂESCU MARIA — Cefalosporine și cefamicine, *Viata med.*, 1980, 1, 5—13.

GORGAN V. — Terapia antivirală, Al IV-lea Congres de patologie infecțioasă, Iași, 1981, pag. 18—24.

HIRSCH M. și colab. — Agenții antivirali, *New Engl. J. Med.*, 1980, 16, 903.

MANOLESCU EM. — Produse medicamentoase românești în practica pediatrică curentă. Ed. medicală, București, 1978.

MC CRACKEN — Amikacina în utilizarea pediatrică, *J. of Pediatrics*, 1977, 2, 358.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — Curs de Pediatrie. Urgențe în pediatrie, I.M.F.-București, 1980, pag. 134.

PRIŞCU P., MAIORESCU M. — Metodă de rehidratare parenterală a sugarului. Asistenţa mamei şi copilului. Studii şi cercetări, Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 275—298.

SCHAAD U., G. MC CRACKEN — Evaluarea clinică a moxalactamului la copii, *J. of Pediatrics*, 1981, 9, 129.

STROESCU V. — Farmacologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

VÂŢĂ ALLA — Noi antibiotice antibacteriene. Al IV-lea Congres naţional de patologie infecţioasă, Iaşi, 1981, p. 5—17.

VESSIER P., DUSEHU P. — Concentraţia cefsulodinei în ventriculii cerebrali, *Nouvelle Presse méd.*, 1981, 35, 2 881.

VOICULESCU M., GOLĂESCU MARIA şi colab. — Tobramicin, *Viata med.*, 1976, 5, 151.

VOICULESCU M. — Reacţii adverse la antibiotice. *Viaţa med.*, 1975, 2, 1.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

VOICULESCU M. — Tendinţe şi perspective în terapia infecţiilor, *Viaţa med.*, 1980, 3, 97.

VOICULESCU M. — Progrese şi orientări actuale în chimioterapie, *Viaţa med.*, 1975, 1, 1.

VOICULESCU M., BRUCKNER SILVIA — Indicaţii şi limite ale terapiei cu corticosteroizi în bolile infecţioase, *Viaţa med.*, 1962, 3, 115—123.

WEINSTEIN L. — Chimioterapia infecţiilor virale, *New Engl. J. Med.*, 1973, 725.

WESER J. KOCH — Trimetoprim-Sulfamethoxasole, *New Engl. J. Med.*, 1980, 8, 426.

6. BOLI INFECŢIOASE ERUPTIVE

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL, dr. ION PREDESCU

6.1. SCARLATINA

Dr. I. PREDESCU

Scarlatina este o boală eruptivă infecţioasă acută, predominant a copiilor, endemoepidemică în ţara noastră, determinată de variate tipuri toxigene de streptococi beta-hemolitici din grupul A, caracterizată clinic prin febră, vărsături şi un exantem caracteristic, însoţindu-se uneori de complicaţii.

Scarlatina a evoluat de-a lungul secolelor în multiple epidemii, variate ca severitate. După 1940 şi pînă astăzi, scarlatina a continuat să scadă, atît ca morbiditate, cît şi ca severitate, în toate ţările, boala luînd un caracter benign, iar mortalitatea diminuînd la 0,1%.

6.1.1. ETIOLOGIE

Agentul cauzal al scarlatinei este *Streptococcus pyogenes* *, cu variate serotipuri toxigene din grupul A, după clasificarea Lancefield. Acest grup de streptococi beta-hemolitici cuprinde cei mai importanţi streptococi patogeni pentru om, care produc beta-hemoliză.

Streptococii, coci sferici sau ovoizi, dispuşi în lanţuri sau în diplo, grampozitivi, aerobi şi facultativ anaerobi, cresc pe medii uzuale, foarte bine pe agar-sînge la 37°C.

S-a dovedit importanţa mai mare pentru patogenie a componentelor celulare, antigenice sau neantigenice, localizate în diferite părţi structurale ale celulei, ca şi a componentei extracelulare.

Componentele celulare sînt următoarele :

— *Capsula* conţine acid hialuronic, neantigenic, cu rol în virulenţa germenului.

— *Peretele celular* determină forma şi rigiditatea celulei şi conţine cele mai importante componente antigenice, fiind format din 3 straturi, şi anume :

a) stratul exterior, cu fracţiuni proteice, cele mai importante fiind proteina M şi proteina T, după care se face tiparea streptococilor din grupul A ;

---

* Genul *Streptococcus*, familia *Streptococaceae*.

b) stratul al doilea, cu compoziţie polizaharidică, conţinînd substanţa C sau antigenul C, pe baza căruia se face clasificarea Lancefield, şi care ar poseda componente antigenice, care ar reacţiona încrucişat cu glicoproteinele ţesutului cardiac, inclusiv cu cele din valvulele cardiace umane ;

c) stratul intern, un mucopeptid antigenic, implicat în reacţiile tisulare din patogenia reumatismului articular acut.

Componentele extracelulare acţionează ca enzime şi toxine şi, în afară de streptolizina S, toate sînt antigenice, determinînd în organism formarea de anticorpi, care inhibă specific activitatea enzimelor respective. Streptococii beta-hemolitici din grupul A secretă cel puţin 20 de produse distincte, *toxine* şi *enzime*, deosebit de importante în determinarea tablourilor clinice, şi anume :

— *Toxina eritrogenă* (toxina Dick), exotoxină, are capacitate letală şi imunogenă. Este caracteristică streptococilor scarlatinei, fiind responsabilă de manifestările toxice ale bolii (erupţie, febră, manifestări digestive şi nervoase). S-au pus în evidenţă 3 eritrotoxine antigenic distincte (A, B, C), cel mai frecvent elaborată fiind eritrotoxina A.

Existenţa acestor 3 toxine imunologice distincte, capabile de a produce erupţia explică apariţia mai multor episoade de scarlatină la aceeaşi persoană. Eritrotoxina este puternic antigenică, induce formarea de anticorpi şi determină imunizarea. Este folosită în intradermoreacţia Dick, prin care se testează receptivitatea la scarlatină.

— *Hemolizinele* sau *streptolizinele* au ca cea mai importantă *streptolizina O*, identică tuturor grupurilor, cu capacitate hemolitică şi cardiotoxică, responsabilă de hemoliza beta, observată pe agar-sînge, neutralizabilă prin anticorpii specifici, care au rol în diagnostic (reacţia ASLO).

— *Hialuronidaza* (factorul de difuziune Duran-Reynalde) antigenică ; favorizează difuzarea infecţiei, prin efectul litic asupra acidului hialuronic din ţesutul conjunctiv.

— *Streptokinaza* (fibrinilizina), antigenică, activator al sistemului fibrinolitic, prin transformarea plasminogenului din serul normal de om în plasmină activă proteolitic, lizează cheagurile de fibrină şi alte proteine. Au fost diferenţiate 2 tipuri antigenice (A şi B). Are utilizare terapeutică.

— *Streptodornaza* (dezoxiribonucleaza), antigenică, depolimerizează ADN rezultat din dezintegrarea leucocitelor, care conferă vîscozitate exsudatelor purulente. Are utilizare terapeutică.

— *Proteinaza*, enzimă proteolitică, există numai la streptococii din grupul A, în special la tipurile nefritogene 4 şi 12.

— *Leucocidinele, enterotoxinele, hemolizina intracelulară* sînt alţi factori, care se includ în echipamentul enzimatic şi toxinic al streptococilor.

Diferitele serotipuri de streptococi beta-hemolitici deţin în mod variat aceste capacităţi patogenice, ceea ce explică atît varietatea severităţii epidemiilor de scarlatină, ca şi variaţiile în severitatea tabloului clinic al cazurilor de îmbolnăvire, în funcţie de capacitatea toxigenă a serotipului cauzal şi de natura diferită a complicaţiilor, explicînd şi infecţiile încrucişate din saloanele de scarlatină şi infecţiile recidivante.

Clasificarea streptococilor. După *tipul de hemoliză,* Schottmüller (1903) a împărțit streptococii astfel :

— Streptococi beta-hemolitici *(Str. pyogenes),* la care coloniile se înconjură de o zonă de hemoliză netă. clară. Aceștia cuprind majoritatea streptococilor patogeni pentru om.

— Streptococi alfa-hemolitici sau înverzitori *(Str. viridans),* la care coloniile au o zonă discretă de alfa-hemoliză și o zonă netă verzuie.

— Streptococi nehemolitici, care (cu rare excepții) nu sînt patogeni pentru om.

Clasificarea antigenică. După polizaharidul specific (fracțiunea C), printr-o reacție de precipitare, Lancefield a clasificat streptococii în 19 grupuri, notate cu litere mari de la A la U, fără I și Y (sau în serie alfabetică întreruptă de la A la H și de la K la U). Grupul A este cel mai important pentru patologia umană, peste 90% din infecțiile prin streptococi beta-hemolitici la om fiind provocate de streptococi din acest grup *(Str. pyogenes),* care produce beta-hemoliză și posedă o serie de însușiri de cultură și fermentative caracteristice.

Pe baza structurii variate a proteinei M, specifică de tip, streptococii din grupul A au fost clasificați în 62 de tipuri serologice, numerotate cu litere arabe.

Pe baza proteinei T, streptococii din grupul A au fost împărțiți în 27 de tipuri, notate de asemenea cu cifre arabe. Majoritatea tipurilor de Str. pyogenes posedă un antigen M și un antigen T.

Streptococii care provoacă scarlatina aparțin grupului A. Streptococii din alte grupuri (în special B, D și G, mai rar C) pot determina variate îmbolnăviri la om.

6.1.2. EPIDEMIOLOGIE

Distribuție geografică. Scarlatina este o boală răspîndită pe întregul glob, dar epidemia domină în țările temperate, unde se constată și o proporție mai ridicată de forme severe de îmbolnăvire. Testul Dick a arătat o proporție asemănătoare de persoane Dick-negative atît în regiunile calde, cît și în cele temperate.

Morbiditatea prin scarlatină prezintă un caracter ciclic, valurile epidemice cu morbiditate ridicată alternînd cu perioadele interepidemice cu morbiditate diminuată. Valurile epidemice se succed la intervale de 5—7 ani, iar durata acestora a variat în țara noastră între 5—7 ani și 2—3 ani. Din 1958, anul ultimei epidemii mari și pînă în prezent, morbiditatea prin scarlatină a oscilat, în țara noastră, între 21 și $104^{0}/_{0000}$, fixîndu-se în ultimii ani în jur de 70 la 100 000 locuitori, valori net scăzute, iar în 1981 la 45,4 la 100 000 locuitori. Această morbiditate redusă caracterizează perioada de endemie prelungită, în care se află actualmente scarlatina în țara noastră. Pe acest fond, apar izbucniri epidemice în mediul rural și vîrfuri epidemice în mediul urban, în care endemia este întreținută de alte infecții streptococice, iar morbiditatea prin scarlatină este de 3 ori mai mare decît în mediul rural.

Mortalitatea prin scarlatină a scăzut progresiv, după anul 1939, atît pe plan mondial, cît și în țara noastră, ajungînd aproape de zero, după 1954. La scăderea impresionantă a mortalității și letalității a contribuit, în mod incontestabil, și tratamentul scarlatinei cu penicilină.

Scarlatina prezintă un moderat *caracter sezonier,* îmbolnăvirile cele mai frecvente producîndu-se în sezonul rece (toamna, iarna și la început de primăvară). În țara noastră, incidența anuală maximă se înregistrează în luna noiembrie, iar minima în luna aprilie. O serie de factori ar putea explica apariția acestor aspecte în creșterea incidenței scarlatinei, în anumite perioade, între care momentele de lărgire bruscă a suprafeței de contact epidemiologic create cu ocazia redeschiderii, după vacanțe, a școlilor sau a instituțiilor de preșcolari, își au importanța lor.

Vîrsta cea mai frecvent afectată este între 1 și 10 ani, cu un maximum al incidenței îmbolnăvirilor între 5 și 9 ani. Scarlatina se remarcă actualmente ca boală a vîrstei școlare (6—14 ani) și preșcolare. Scarlatina apare excepțional sub vîrsta de 1 an.

În privința repartiției pe *sexe,* diferențele nu sînt foarte nete.

În timpul lunilor cu morbiditate maximă, s-au descris *focare familiale* cu forme severe (în care școlarii au constituit cel mai adesea sursa de infecție pentru frații lor), deși — în mod obișnuit — în aceeași familie, apar 1—2 cazuri de scarlatină, iar restul fac angină sau stare de purtător.

Transmiterea scarlatinei se face, în principal, prin contact direct cu bolnavii de scarlatină sau cu alte infecții streptococice (angina în primul rînd), ca și cu purtătorii de streptococ beta-hemolitic. Răspîndirea bolii se face prin intermediul aerului (infecție „aerogenă“), contaminat cu streptococ din secrețiile bucofaringiene, eliminate prin tuse, strănut, vorbire, agentul patogen fiind conținut în picături Flügge sau purtat de particule de praf. Este posibilă, de asemenea, și transmiterea indirectă prin obiecte contaminate (lenjerie, veselă), prin mîinile murdare ale însoțitorilor sau ale personalului de îngrijire etc. Transmiterea pe cale digestivă, prin lapte și produse lactate, contaminate cu streptococ, poate genera epidemii de scarlatină cu caracter exploziv, consemnate în special în internatele școlare, în colectivitățile de copii și tineri. Este posibilă transmiterea scarlatinei prin infectarea arsurilor și a altor leziuni cutanate, ca și a plăgilor operatorii în cadrul scarlatinei extrafaringiene sau chirurgicale.

Perioada de contagiune a scarlatinei durează atîta timp cît streptococul beta-hemolitic este prezent în nas, faringe sau pe tegumentele bolnavului. Această perioadă s-a redus foarte mult după aplicarea penicilinoterapiei, scăzînd astăzi la cîteva zile, față de săptămîni și luni cît era altădată. Prin aplicarea penicilinoterapiei și după o baie minuțioasă de curățenie corporală, nu mai poate fi vorba de o contagiozitate a scuamelor. Chiar în condițiile aplicării corecte a penicilinoterapiei, 1—3% din bolnavii cu scarlatină pot rămîne purtători de streptococ.

Un rol important în transmiterea scarlatinei îl au *purtătorii de streptococ beta-hemolitic,* întrucît aceștia fiind imuni și neprezentînd semne de boală circulă liber și răspîndesc în mod considerabil agentul patogen. Procentul de purtători sănătoși de streptococ beta-hemolitic în populație variază între 4 și 25%, ajungînd pînă la 60% în timp de epidemii.

Receptivitatea în scarlatină este ridicată (30—40%). Se poate determina prin intradermoreacţia Dick, care este pozitivă la cei receptivi. Se introduce intradermic o cantitate minimă de toxină eritrogenă, care provoacă la cei receptivi un eritem cu diametrul de 1 cm. La cei imuni la scarlatină, reacţia Dick este negativă, toxina eritrogenă fiind neutralizată de anticorpii antitoxici prezenţi in sînge, aceştia reprezentînd suportul imunităţii antitoxice.

După scarlatină, se obţine o *imunitate* antitoxică durabilă, care conferă protecţie faţă de o nouă îmbolnăvire de scarlatină, dar nu şi faţă de alte infecţii cu diferite serotipuri de streptococ beta-hemolitic, imunitatea antibacteriană fiind strict specifică de tip, protejînd numai faţă de tipul antigenic M cu care s-a făcut infecţia. Deşi există mai multe tipuri de toxină eritrogenă, imunitatea antitoxică obţinută după scarlatina produsă de unul din ele, cel mai frecvent tipul A, apără de toxina eritrogenă a cel puţin 80% dintre serotipurile de streptococi beta-hemolitici. Acest fapt determină şi explică raritatea reîmbolnăvirilor de scarlatină (2—3%). S-a presupus că administrarea precoce — dealtfel necesară — a penicilinei la bolnavii de scarlatină ar produce o slăbire a imunităţii şi ar favoriza, în consecinţă, apariţia reîmbolnăvirilor, ceea ce nu s-a confirmat. Imunitatea se instalează lent, după 2—3 săptămîni şi pare a fi puţin influenţată de tratamentul antibacterian. Reîmbolnăvirile, care apar tot mai rar, se produc cu alt tip de streptococ beta-hemolitic.

6.1.3. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Poarta de intrare în organism a streptococului scarlatinei este în mod obişnuit orofaringele şi, în mod excepţional, este extrafaringiană (leziuni tegumentare, plăgi chirurgicale). Streptococul se multiplică la nivelul porţii de intrare, determinînd un proces inflamator local, angină sau supuraţie. Totodată, elaborează *toxina eritrogenă,* care difuzează pe cale sanguină în întregul organism, determinînd *sindromul toxic* al scarlatinei, exprimat prin febră, cefalee, greaţă, vărsături, exantem caracteristic. Faţă de eritrotoxină, organismul elaborează *anticorpi antitoxici* (antitoxine), al căror titru creşte progresiv în decurs de 2—3 săptămîni, atingînd în a 21-a zi de boală un nivel minim protector. Anticorpii antitoxici ajung titrul maxim între a 28-a şi a 36-a zi de la debutul bolii. Prin acest proces, se realizează *imunitatea specifică antiscarlatinoasă.* Prezenţa anticorpilor antitoxici conferă serului capacitatea de stingere a unei erupţii scarlatinoase, fenomen cunoscut sub denumirea de *reacţia de stingere Schultz-Charlton.* Practicată altădată cu ser de convalescent (nu se mai practică astăzi, întrucît implică riscul transmiterii hepatitei virale, această reacţie se utilizează astăzi tot mai rar, folosind ca reactiv imunoglobulinele standard. Anticorpii antitoxici se elimină şi prin lapte, la femeile convalescente de scarlatină care alăptează, zerul obţinut din astfel de lapte fiind de asemenea capabil să provoace fenomenul de stingere.

În afară de anticorpii faţă de eritrotoxină, în organism apar şi alţi anticorpi, dintre care antistreptolizinele au o importanţă deosebită pentru diagnostic.

Tot ca urmare a acțiunii toxice se produce, după 7—15 zile de boală, desprinderea straturilor superficiale ale tegumentului, constituind *descuamația*, de inensitate variabilă, cel mai adesea moderată astăzi.

Capacitatea *invazivă* a streptococilor beta-hemolitici face posibilă difuzarea lor de la poarta de intrare, pe cale limfatică, în țesuturi și organe. La acest proces, contribuie unele toxine și enzime, dintre care un rol deosebit îl are hialuronidaza. Prin difuzarea în organism, streptococii beta-hemolitici determină variate *complicații septice* în jurul porții de intrare și la distanță de aceasta (angină ulceronecrotică, otită, mastoidită, sinuzită, adenite supurate, adenoflegmoane, bacteriemii și septicemii cu diferite metastaze etc.), alcătuind *sindromul septic* al scarlatinei, care poate să apară de la debut pînă la cîteva săptămîni de evoluție.

În evoluția scarlatinei, mai poate apărea și *sindromul alergic*, considerat și sindromul tardiv, deoarece se instalează la 15—20 de zile de la începutul bolii. Acest sindrom cuprinde complicații redutabile ale scarlatinei : reumatismul articular acut cu cardită și glomerulonefrita acută difuză. Mai pot apărea eritem nodos, peteșii, purpură, ca și complexul simptomatic alcătuind așa-numita „scarlatina a doua“, excepțional de rară astăzi, întîlnindu-se numai în cazurile de scarlatină nediagnosticată și netratată corespunzător.

Anatomie patologică. Cazurile mortale de scarlatină sînt actualmente cu totul excepționale. În formele toxice și hipertoxice, cu evoluție letală, se constată la necropsie leziuni vasomotorii ale diferitelor organe, în principal miocardită, hepatită, nefrită, suprarenalită toxică. În formele septice și toxicoseptice, se pot evidenția concomitent ulcerații și necroze ale amigdalelor și țesuturilor învecinate, procese supurative (otomastoidită, sinuzită, bronhopneumonie, abces, empiem, peritonită).

6.1.4. TABLOU CLINIC

Incubația este în medie de 3—6 zile (1—10 zile).

Debutul scarlatinei este brusc, cu febră ridicată (39—40°), angină, vărsături și cefalee. Angina se însoțește de dureri la deglutiție (odinofagie) și se caracterizează prin hiperemie intensă a amigdalelor și a întregului istm faringian. Starea generală este, în grade variate, modificată, pulsul este rapid, tensiunea arterială scade. Uneori, copiii prezintă dureri abdominale.

Perioada de invazie (preeruptivă) durează în medie 24—36 de ore (12—48 de ore). Se manifestă prin fenomene generale și *enantemul scarlatinos* caracteristic, de un roșu intens, ca „flacăra“, cuprinzînd amigdalele, stîlpii și o parte a vălului palatin, unde se delimitează uneori net.

Angina poate îmbrăca aspecte variate. În cazurile ușoare și medii, care sînt cele mai numeroase astăzi, aspectul este de angină eritematoasă sau eritematopultacee, cu mici depozite de exsudat cenușiu pe amigdale ; uneori, punctele sau zonele albe pultacee pot conflua, luînd aspectul de false membrane. Aceste pseudomembrane sînt friabile, se desprind ușor, fără ca suprafața amigdalelor să sîngereze, și nu depășesc stîlpii amigdalieni. Angina se însoțește de *hipertrofia ganglionilor* submandibulari și cervicali superiori, care sînt dureroși spontan și la palpare.

În cazurile severe, determinate de streptococi extrem de virulenți, cu mare putere necrozantă (uneori în asociere și cu germeni anaerobi), se realizează aspectul de *angină ulceronecrotică*, descrisă de Henoch. Pe suprafața amigdalelor sau în vecinătatea lor apar *pete albicioase*, reprezentînd zone de necroză, care se extind rapid, ducînd la ulcerații adînci, neregulate, acoperite cu depozite cenușii sau cu false membrane. Ulcerațiile progresează în suprafață și în profunzime, putînd provoca perforații ale amigdalelor, ale stîlpilor amigdalieni, ale vălului palatin, ale luetei sau ale unor vase de sînge, cu posibilă declanșare a unei septicemii. Bolnavul prezintă stare generală foarte gravă, salivație abundentă, miros fetid al gurii, adenopatie regională pronunțată.

În cazurile extrem de severe, prin asocierea cu germeni anaerobi (Bacteroides funduliformis, diverse specii din genul Clostridium), se realizează tipul de *angină gangrenoasă*, extrem de gravă, producînd necroze întinse și ulcerații adînci, fundul gîtului fiind acoperit cu depozite verzui-murdare, negricioase sau hemoragice. Bolnavul prezintă sialoree abundentă, fetiditate extremă, scurgere de secreție fetidă din narine. Starea generală este extrem de gravă, iar evoluția este letală, în absența unui tratament antimicrobian eficace și aplicat precoce. Există un paralelism între forma clinică a anginei și severitatea scarlatinei. Cu cît angina este mai intensă, cu atît gravitatea scarlatinei este mai mare, mai ales prin componenta septică, pregnant asociată anginelor ulceronecrotică și gangrenoasă (excepțional de rare astăzi), ca și formelor severe de scarlatină.

Limba este saburală, acoperită cu un depozit cenușiu-albicios, în prima zi de boală. Începe să se elimine epiteliul treptat, de la vîrf și margine către bază. Desprinderea stratului epitelial superficial lasă mucoasa linguală roșie și face să proemine papilele linguale hipertrofiate și hiperemiate. Se realizează astfel aspectul de ***limbă zmeurie*** (fig. 6.2.), caracteristică scarlatinei. Acest proces este complet, la copil, după 4—5 zile de la debutul bolii. Urmează apoi reepitelizarea limbii, care capătă o culoare roșie-închisă și devine lucioasă („limbă de pisică"). Toate aceste aspecte succesive reprezintă „ciclul lingual", după care se poate aprecia numărul de zile de boală. Ciclul lingual durează 8—9 zile la copil. Aspectul limbii este atît de specific, încît permite de multe ori el singur stabilirea diagnosticului de scarlatină.

Perioada de erupție (perioada de stare). Începe odată cu *exantemul scarlatinos,* care își face apariția la baza gîtului și pe fața anterioară a toracelui. Erupția este precedată și se însoțește uneori de senzația subiectivă de prurit. Erupția micropapuloasă pe fond eritematos este constituită de mici papule roșii, care determină o senzație aspră la palpare. Erupția de culoare roșie-intensă, stacojie, se albește (dispare) la presiune.

Exantemul scarlatinos se generalizează rapid, în aprox. 24 de ore, mai rar în 2 zile. Este mai intens pe fața anterioară a membrelor, în axile, pe torace și abdomen. La nivelul plicilor de flexiune a membrelor și mai ales la plica cotului, erupția ia un caracter hemoragic. Sub influența mișcărilor, pielea lezată de exotoxină este traumatizată, sîngele extravazează și se formează dungi sau linii transversale hemoragice, de-a lungul plicilor de flexiune. Acest aspect caracteristic constituie *semnul Pastia-Grozovici*. Acest semn persistă una sau mai multe zile după stingerea erupției.

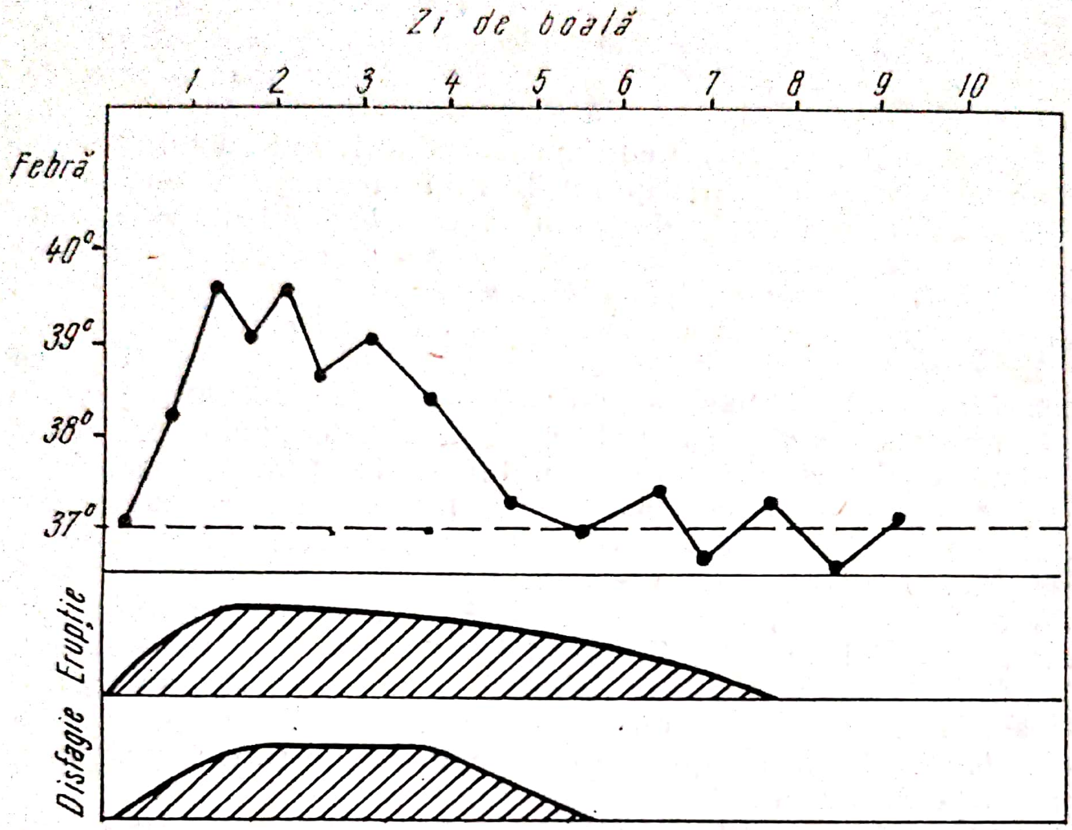


Fig. 6.1. — *Scarlatina.* **Evoluția elementelor clinice.**

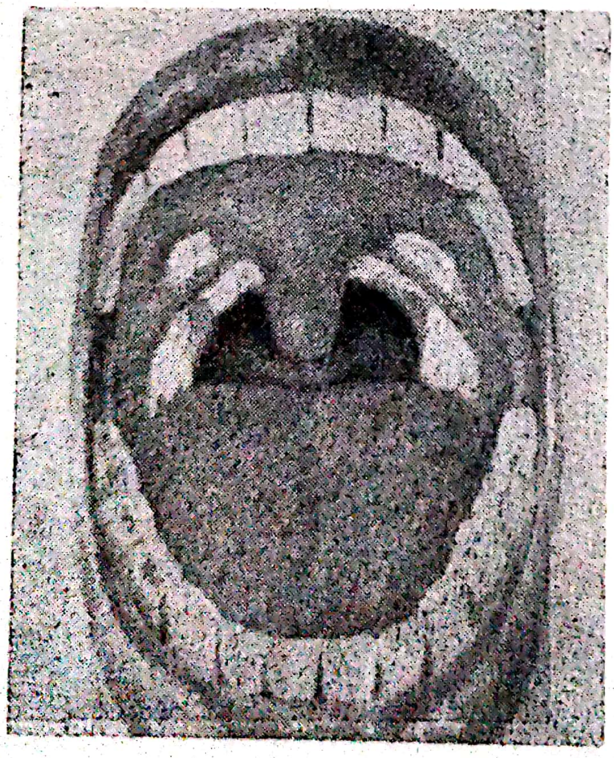


Fig. 6.2. — Limbă zmeurie în *scarlatină.*

În imensa majoritate a cazurilor, erupția de scarlatină respectă fața, care prezintă un aspect caracteristic: congestie intensă a obrajilor, contrastînd cu paloarea circumoronazală, constituind așa-numita *mască Filatov* sau masca de scarlatină sau „facies pălmuit". Scoasă în evidență prin același contrast cu paloarea circumorală, se remarcă la mulți copii hiperemia intensă a buzelor, cu aspect de buze carminate.

Exantemul scarlatinos poate prezenta uneori *aspecte deosebite :* microveziculos sau hemoragic.

Uneori, în scarlatina hipertoxică cu stare generală foarte gravă, puls filiform, hipotensiune arterială și colaps, exantemul poate fi pal, trecînd neobservat, iar alteori este cianotic realizînd aspectul de „scarlatină albastră".

În scarlatina actuală, exantemul este bine exprimat în primele 1—2 zile, apoi pălește treptat, dispărînd complet spre sfîrșitul primei săptămîni. Se constată, de asemenea, un mare număr de cazuri cu erupție discretă.

În perioada eruptivă, *febra* se menține ridicată, apoi febra scade repede la normal în 1—2 zile după începerea penicilinoterapiei. De asemenea, mai pot fi prezente : modificări circulatorii (tahicardie, hipotensiune, ușoară asurzire a zgomotelor cardiace), hepatomegalie ușoară (în formele toxice, subicter și chiar icter net), atingere renală (nefrită în focar sau un grad de nefroză, cu oligurie, azotemie, albuminurie și cilindrurie), simptome neuropsihice în formele severe (agitație, delir, meningism, convulsii, chiar comă).

În sînge, se constată leucocitoză, în general moderată în scarlatina actuală, cu neutrofilie marcată și cu eozinofilie (4—5%). În leucocite, se pot observa granulații toxice.

Perioada de descuamație. În scarlatina netratată, descuamația începe, de obicei, după 7—15 zile de la debutul bolii, inițial pe gît și subunghеal la pulpa degetelor. Descuamația este fină, tărîțoasă, furfuracee pe trunchi și pe față și în lambouri la extremitățile membrelor, pe palme și plante, cînd se pot detașa porțiuni tegumentare largi, în formă de degete de mănușă sau de gheată. Descuamația poate dura 2—3 săptămîni, permițînd diagnosticul tardiv al scarlatinei. Actualmente, în scarlatina tratată precoce cu antibiotice, descuamația rămîne de obicei discretă, aspectul clasic caracteristic fiind întîlnit mai ales în cazurile netratate cu antibiotice.

6.1.5. FORME CLINICE. RECĂDERI ȘI REÎMBOLNĂVIRI

Scarlatina prezintă o mare varietate de forme clinice.

După intensitatea manifestărilor clinice :

a) *Forme benigne :* forma *frustă* și forma *ușoară*.

b) *Forme de gravitate medie :*

— *forma comună,* corespunzătoare celei descrise ;

— *forma hiperpiretică,* foarte rară astăzi, cu febră mare inițial ; după scăderea febrei evoluează ca o formă comună.

Scarlatina actuală se caracterizează prin forme clinice benigne, ușoare sau medii, cu evoluție spre vindecare și prognostic favorabil.

c) *Forme severe* sau *maligne :*

— *Forma toxică* are un debut brusc, cu hipertermie, iar erupția este intens hemoragică sau cianotică, astacoidă, cu epistaxis, hematemeză, vărsături repetate. Se asociază simptome neuropsihice intense (delir, agitație, convulsii, comă), insuficiență circulatorie (colaps), icter și hepatomegalie. În forma hipertoxică, evoluția este fulgerătoare, decesul putînd surveni înainte de apariția exantemului sau la cîteva ore de la debutul erupției.

— *Forma septică* (excepțional de rară astăzi) prezintă angină ulceronecrotică intensă, uneori cu perforarea amigdalelor sau a vălului palatin, cu posibilitatea deschiderii unei artere și hemoragie mortală. Prin invadarea organismului, se produc variate metastaze septice, realizînd tabloul clinic de septicemie. Angina se însoțește de adenite și periadenită submaxilară gigantă.

— *Forma toxicoseptică* constituie o combinaţie a celor două forme descrise mai sus.

După etiologie:

a) Scarlatina streptococică, varietatea etiologică obişnuită

b) Scarlatina *stafilococică* reprezintă o varietate etiologică extrem de rară, avînd poartă de intrare extrafaringiană. Erupţia este scarlatiniformă, fiind determinată de hemolizină şi alte toxine, pe care unele tipuri de stafilococ le pot produce în cantitate mare. Pentru precizarea diagnosticului sînt necesare: prezenţa germenului, creşterea titrului de antistafilolizine, asociate cu absenţa streptococului beta-hemolitic şi absenţa antistreptolizinei O.

După vîrstă:

— *Sub* vîrsta de *1 an*, scarlatina apare foarte rar, îmbrăcînd aspecte atipice, cu angină şi eritem necaracteristic, dar cu complicaţii septice frecvente (otite, mastoidite, bronhopneumonie).

— La vîrsta de *1—3 ani*, incidenţa scarlatinei creşte (faţă de vîrsta de sugar), dar sînt încă frecvente formele cu erupţie atipică.

— La *preşcolari* şi la *şcolari*, scarlatina are incidenţa cea mai mare şi prezintă tabloul clinic caracteristic formei comune actuale.

Recădere de scarlatină înseamnă reapariţia bolii în convalescenţă (în primele 6 săptămîni). Au devenit mult mai rare, după introducerea antibioterapiei (0,3—0,5%, faţă de 10—11% anterior). Sînt determinate fie de persistenţa streptococului în amigdalele anfractuoase, greu sterilizabile, fie de reinfecţii în familie, la reîntoarcerea acasă sau în colectivitate. Recăderile pot fi produse de acelaşi sau de alt serotip de streptococ.

Reîmbolnăvire de scarlatină înseamnă apariţia unei noi scarlatine, după mai mult de 6 săptămîni de la terminarea primei boli sau după luni şi ani. Se produce printr-o nouă infecţie cu streptococ beta-hemolitic. Reîmbolnăvirile de scarlatină sînt mai frecvente la bolnavii trataţi, incidenţa acestora crescînd actualmente (de la 0,6 la 1,3% şi chiar 5,2%, după unele studii).

6.1.6. COMPLICAŢII

În raport cu predominanţa netă a formelor benigne în scarlatina actuală şi consecinţă a aplicării precoce şi corecte a tratamentului antimicrobian, incidenţa şi severitatea complicaţiilor au scăzut simţitor. Ele continuă să apară în cazurile tardiv diagnosticate, insuficient sau tîrziu tratate etiologic, ca şi la copiii cu o deosebită receptivitate a organismului sau cu defecte imunologice, disgammaglobulinemie sau cu diverse grade de retardare. Adenoidienii şi cei cu o diateză exsudativă fac mai frecvent complicaţii septice.

Complicaţiile scarlatinei se pot sistematiza în: *toxice* (precoce), *septice*, *alergice* (tardive).

Complicaţii toxice. Acestea evoluează rapid spre retrocedare, în formele comune de scarlatină.

Artrita scarlatinoasă este cea mai frecventă, survenind în peste 10% din cazurile de scarlatină. Cuprinde articulațiile mici și evoluează rapid spre vindecare. Cordul nu este afectat.

Nefrita toxică (interstițială) apare între a 2-a și a 4-a zi de boală. Se manifestă prin dureri lombare, oligurie, albuminurie moderată și pasageră, hematurie, rar cilindrurie.

Miocardita toxică, prezentă mai ales în formele toxice, se exteriorizează prin tahicardie, senzație de opresiune precordială, asurzirea zgomotelor cardiace, tulburări de ritm, modificări ECG.

Hepatita toxică, rară și discretă în formele comune, mai bine exprimată în formele toxice, se traduce prin hepatomegalie moderată, dureroasă, subicter și chiar icter, în scarlatina hipertoxică. Se asociază cu prezența pigmenților și a sărurilor biliare în urină și creșterea modestă a transaminazelor serice.

Suprarenalita toxică apare în formele hipertoxice.

Complicații toxice nervoase : cefalee intensă, adinamie, delir, agitație, convulsii.

Complicații septice. Sînt cele mai frecvente sau își împart întîietatea ca incidență cu cele toxice, în diversele epidemii.

Complicațiile septice de vecinătate rezultă din invazia locală și regională, prin propagare din aproape în aproape a infecției streptococice : adenită și periadenită cervicală sau submaxilară, adenoflegmoane, limfadenite necrotice, flegmon al planșeului bucal (angina Ludovici), rinită, dacriocistită, otită medie, otoantrită, mastoidită și (prin propagare mai departe) meningită purulentă, abces cerebral, tromboflebită de sinus cavernos.

Complicațiile septice la distanță și *sistemice* se produc prin invazia generală sanguină cu streptococ a organismului prin embolii microbiene : artrite septice, glomerulonefrită în focar, bronhopneumonie, abces pulmonar, empiem, pericardită, peritonită, meningită. Aceste variate localizări reprezintă, în cele mai multe cazuri, metastaze septice în cadrul unei septicemii streptococice.

Complicațiile septice pot să apară în orice perioadă a scarlatinei, dar incidența și severitatea lor au scăzut mult, după introducerea antibioticoterapiei (de la 10—50% în scarlatina netratată cu antibiotice, la 7,5% într-un stadiu recent al clinicii noastre). Ele pot fi prevenite prin tratamentul antimicrobian precoce al scarlatinei ; totodată, prognosticul lor s-a îmbunătățit evident, prin utilizarea antibioticelor, evoluția spre vindecare constituind modalitatea cea mai frecventă.

Complicații alergice *(tardive).* Acestea apar cel mai frecvent între a 15-a și a 25-a zi de boală.

Pe lîngă reacția de hipersensibilizare și de declanșare, conflictul de tip autoimun (autoimunopatie), mai pot interveni în mecanismul de producere : agresiunea bacteriană, reprezentată prin anumite tipuri sau forme particulare de streptococ, factorii genetici ținînd de macroorganism și alții.

Cele mai importante, mai frecvente și în același timp mai redutabile complicații alergice sînt : *reumatismul articular acut* și *glomerulo-*

nefrita acută. Acestea apar în porporţii care variază între 0,3 şi 3% din cazurile de infecţie acută. Reumatismul articular acut cu cardită poate fi produs de majoritatea serotipurilor de streptococ (denumite de Lancefield tulpini reumatogene), în timp ce glomerulonefrita acută este determinată numai de un număr limitat de serotipuri, aşa-numitele tipuri nefritogene (tipurile : 2, 4, 12, 49, 55, 60). Afectarea renală s-ar produce, după ipoteza patogenică cea mai probabilă, prin determinarea apariţiei de anticorpi de către aceste tipuri nefritogene, cu formare de complexe antigen-anticorp circulante, care se fixează pe capilarele glomerulare.

Incidenţa complicaţiilor alergice a scăzut foarte mult în scarlatina actuală. Evoluţia lor este benignă, în marea majoritate a cazurilor, spre vindecare completă. Dacă au fost depistate precoce şi tratate corect, rareori pot evolua spre o formă subacută sau cronică.

6.1.7. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Acesta se bazează pe *date epidemiologice, clinice* şi de *laborator*. Diagnosticul pozitiv este relativ uşor, în formele comune cu enantem şi exantem caracteristice. Este mai dificil, în formele fruste şi uşoare, şi uneori şi în cele maligne, hipertoxice, cu sfîrşit letal înainte de apariţia erupţiei. În aceste cazuri, datele epidemiologice (situaţia de epidemie, contact infectant cunoscut) orientează diagnosticul. În forma comună, simptomatologia clinică este cel mai adesea suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Pentru scarlatina tardiv recunoscută, prezenţa descuamaţiei, asociată cu angină, otită, nefrită etc., contribuie la elaborarea diagnosticului clinic retrospectiv.

Dintre *examenele de laborator nespecifice, orientative*, leucograma arată leucocitoză cu neutrofilie şi uşoară eozinofilie (3—5%), viteza de sedimentare a hematiilor este crescută, examenul sumar de urină relevă uneori albuminurie, prezenţa pasageră de hematii în urină, rar cilindrurie.

Examenele de laborator specifice urmăresc izolarea streptococului beta-hemolitic grup A, în culturile din exsudatul nazofaringian, şi modificările serologice determinate de prezenţa acestuia în organism, creşterea titrului ASLO, în primul rînd.

În cazurile problemă, se mai pot efectua următoarele teste şi reacţii :

— *determinarea antistreptolizinelor O* (ASLO), creşterea titrului peste 200 U. pledînd pentru scarlatină sau pentru o altă boală streptococică ;

— *determinarea proteinei C reactive*, crescută în primele zile de boală în scarlatină, dar care rămîne normală în virozele eruptive sau în erupţiile medicamentoase ;

— *reacţia de stingere Schultz-Charlton*, foarte rar folosită astăzi, constînd din injectarea intradermină a 0,2 ml gamma-globulină standard, în plină erupţie de scarlatină ; pălirea exantemului pe o rază de cîţiva cm pledează pentru scarlatină.

Diagnosticul diferenţial. În *perioada preeruptivă*, diagnosticul diferenţial se referă la detaşarea anginei scarlatinoase de celelalte angine de variate etiologii și aspecte clinice, anginele ca atare neînsoțindu-se de aspectul particular al limbii și nici de exantem.

În *perioada eruptivă*, diagnosticul diferențial al scarlatinei se face cu următoarele *boli eruptive majore* :

— rujeola, care prezintă catar oculonazal, tuse, semnul Koplik, erupție caracteristică ;

— rubeola, în special cea cu erupție scarlatiniformă, care prezintă adenopatii retroauriculare, leucopenie cu plasmocitoză.

Diagnosticul diferențial se mai face cu *bolile eruptive minore*, și anume :

— eritemul infecțios (erythema infectiosus), denumit și megaleritemul epidemic sau boala a V-a (agentul etiologic un virus înrudit cu cel rujeolic sau un virus ECHO), care prezintă o erupție polimorfă, variată : morbiliformă sau foarte rar scarlatiniformă pe trunchi, în eflorescențe eritematoase mai simetrice pe obraji (aspect de „aripi de fluture"), în „ghirlande" sau în variate figuri geografice (hartă) pe brațe ;

— roseola infantum (exanthema subitum) sau exantemul subit postfebril sau exantemul febrei de 3 zile sau boala a VI-a (agent etiologic probabil un virus : în unele cazuri, s-a izolat tipul 3 de adenovirus, alții au izolat rotavirusuri), care apare îndeosebi la sugari, erupția micromaculoasă scarlatiniformă sau maculopapuloasă rujeoliformă sau rubeoliformă apărînd după scăderea bruscă a febrei, care în medie durează 3—4 zile și se însoțește de fenomene nervoase (uneori convulsii) ;

— sueta miliară, care prezintă febră, erupție miliară, sudori profuze și fenomene nervoase ;

— exantemul miliariform infantil, probabil o variantă a suetei miliare (etiologie virală, probabil enterovirusuri).

Unele *boli virale cu erupție scarlatiniformă* secundară intră, de asemenea, în discuție la diagnosticul diferențial, și anume :

— rașul preeruptiv din varicelă, uneori asemănător cu scarlatina ;

— infecții cu virusuri ECHO cu exantem : boli febrile cu exantem (tipurile 4, 6, 9, 16, 18, 25, mai frecvent tipul 9), cel mai frecvent rubeoliform, mai rar scarlatiniform sau rujeoliform (confirmare prin reacții serologice) ; meningita seroasă acută sau aseptică, însoțită uneori de erupție rubeoliformă (confirmată prin reacții serologice) ;

— infecții cu virusuri Coxsackie cu exantem : boală febrilă cu exantem (tipurile A_9, A_{16}, B_1, B_3), cu erupție frecvent maculopapuloasă (confirmarea prin reacții serologice) ;

— infecții cu adenovirusuri (tipurile 4 și 7, în special), cu febră și exantem rareori scarlatiniform, mai frecvent rubeoliform sau rujeoliform (confirmarea prin examene virusologice și serologice) ;

— exanteme, uneori scarlatiniforme, din mononucleoza infecțioasă, din hepatita acută virală.

Boala zgîrieturii de pisică (limforecticuloza benignă de inoculare, agent etiologic *Chlamydia*) se poate însoți de erupții tegumentare (scarlatiniforme, rujeoliforme, eritem nodos).

Septicemiile produse de variate bacterii pot prezenta în tabloul clinic şi erupţii cutanate, de aspecte diverse, care se pot preta la diagnosticul diferenţial cu scarlatina.

Febra tifoidă se diferenţiază uşor, erupţia fiind constituită din pete lenticulare.

Leptospirozele pot prezenta uneori erupţii, care se diferenţiază uşor de scarlatină.

Luesul secundar sau *rozeola sifilitică* intră, uneori, în discuţie la diagnosticul diferenţial.

Tifosul exantematic are erupţia caracteristică maculopeteşială.

Reumatismul articular acut poate prezenta, de asemenea, uneori erupţii.

Unele boli provocate de *protozoare* sau de *metazoare* pot prezenta uneori erupţii scarlatiniforme, şi anume : malaria, toxoplasmoza, trichinoza.

Boala Kawasaki sau sindromul mucocutanat ganglionar (MLNS-mucocutaneus lymph node syndrome), descrisă în Japonia în 1967 de Kawasaki, mai frecventă la sexul masculin, la sugari, copii mici, copii sub 5 ani, prezintă pe lîngă febră (minimum 5 zile), adenopatie cervicală, hiperemie conjunctivală, ragade ale buzelor, uscăciune a cavităţii bucale, eritem al mucoasei orofaringiene, limbă zmeurie, şi un exantem polimorf pe trunchi, fără vezicule sau cruste, congestie a palmelor şi plantelor, edem indurat al mîinilor şi picioarelor, cu descuamaţie în lambouri. Poate intra în discuţie în diagnosticul diferenţial al scarlatinei. Prezintă leucocitoză cu polinucleoză, creşterea V.S.H., număr crescut de trombocite (500 000—2 000 000/mmc), creşterea TGP şi a gamma-globulinelor.

Colagenozele, bolile de sistem, tumorile pot prezenta, uneori, în cadrul variatelor manifestări cutanate, şi erupţii maculopapuloase rujeoliforme sau scarlatiniforme.

Eritemul exsudativ polimorf, ca şi *sindromul cutaneomucos* (sindromul Stevens-Johnson) se diferenţiază uşor de erupţia din scarlatină.

Erupţiile alergice scarlatiniforme alimentare (mai frecvente după consum de raci, căpşuni, conserve, salamuri etc.) sau *medicamentoase* (fenobarbital, aminofenazonă, beladonă, sulfamide, cotrimoxazol, peniciline etc.) sau după *ser eterolog* (boala serului) sau după diverse *vaccinuri* (rabic, DTP etc.) se deosebesc uşor de scarlatină prin anamneză.

Dermitele artificiale (erupţii iritative), după frecţii cu petrol, cataplasme cu muştar, aplicare de pomezi iritante etc., ca şi *eritemul solar* sau *eritemul iritativ emoţional* pot face, uneori, obiectul unui diagnostic diferenţial cu scarlatina.

În perioada de descuamaţie, scarlatina trebuie diferenţiată de : rujeola în descuamaţie, eritemul descuamativ recidivant (stare generală bună, afebrilitate, erupţia şi descuamaţia sînt concomitente), descuamaţia după dermite artificiale (petrol, muştar, caustice, pomezi iritante etc.).

6.1.8. TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Scarlatina este o boală de izolare şi internare obligatorie în spital. Spitalizarea şi izolarea în spital durează 7 zile.

Repausul la pat este indicat pentru primele 7—10 zile ale bolii. Saloanele de spitalizare vor fi suficient încălzite şi aerisite. Nu se vor interna în acelaşi salon bolnavi noi („scarlatine roşii“), împreună cu convalescenţii („scarlatine albite“).

Regimul alimentar pe durata febrei este hidro-lacto-zaharat şi fructarian (dietă de febril). Se trece apoi la regimul lacto-făinos-vegetarian şi fructarian. După 7 zile de afebrilitate, dacă sumarul de urină este normal, se trece la un regim normal. Regimul desodat, altădată obligatoriu, nu mai este considerat necesar în forma comună de scarlatină.

Tratamentul antimicrobian se face cu *penicilină,* care reprezintă antibioticul de elecţie. Se administrează penicilină G, intramuscular, la 6 ore interval ; doza variază, la copil, în raport cu forma clinică şi cu vîrsta, între 800 000 U. şi 1 600 000 U. pe zi. Durata tratamentului este de 6 zile. A 7-a zi se administrează în doză unică, intramuscular profund, *dibenzatinpenicilină (Moldamin),* 600 000 U. la copiii sub 10 ani, 1 200 000 U. la cei peste 10 ani. În aceeaşi zi, copilul este externat din spital.

Izolarea la domiciliu se continuă încă 3 săptămîni (în total 4 săptămîni de la debutul bolii) şi se repetă injecţiile cu *dibenzatinpenicilină (Moldamin),* în aceleaşi doze, la 7 şi la 14 zile de la externare (sau la 14 şi la 21 de zile de la debutul scarlatinei). În această perioadă de 21 de zile de dispensarizare, la domiciliu, se continuă repausul relativ şi se efectuează săptămînal control medical şi de laborator (V.S.H., examen sumar de urină).

Tratamentul cu penicilină G + dibenzatinpenicilină *(Moldamin)* asigură „sterilizarea“ prelungită a organismului de streptococi beta-hemolitici, împiedicînd apariţia complicaţiilor septice şi alergice.

La bolnavii sensibilizaţi la penicilină, se administrează *eritromicină propionil,* în doză de 30—40 mg/kilocorp/24 de ore, timp de 10 zile, cît trebuie să dureze tratamentul oricărei infecţii streptococice. Eritromicina este indicată, de asemenea, în cazul asocierii stafilococului penicilinazoproducător, a cărui prezenţă se face indirect remarcată pe plan clinic, prin răspunsul nesatisfăcător la terapia cu penicilină, după primele zile de aplicare.

În terapia intensivă a formelor severe, se mai folosesc astăzi gamma-globuline standard, în doză unică de 0,4 ml/kilocorp, intramuscular, pentru aportul de anticorpi.

Tratamentul patogenic. În formele toxice şi formele hipertoxice de scarlatină, se face corticoterapia cu *hemisuccinat de hidrocortizon,* în perfuzie endovenoasă, în doză de 10—20 mg/kilocorp/24 de ore, în primele zile ; apoi se administrează *prednison,* în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, pe cale orală, pînă la scoaterea bolnavului din starea critică.

Tratamentul simptomatic este necesar în primele zile de boală. Febra, în general de scurtă durată în scarlatina actuală, se combate cu antipiretice (acid acetilsalicilic, paracetamol). Sint de asemenea utile: dezinfecțiile nazofaringiene, gargara repetată cu ceai de mușețel sau cu gargarisme, dezinfectantele faringiene (*Faringosept*).

Tratamentul de susținere. Vitaminele C și cele din grupul B sînt indicate în special la bolnavii cu carențe anterioare, ca și pentru a suplini deficitul de vitamine, care apare în cursul oricărei infecții.

Profilaxie. Scarlatina este o boală transmisibilă de declarare obligatorie, de izolare și internare obligatorie în spital.

Dezinfecția continuă și terminală constituie o necesitate.

La apariția unui caz de scarlatină, sau altă boală streptococică, într-o familie sau colectivitate, se vor efectua examene bacteriologice (culturi din exsudatul faringian pentru decelarea streptococului beta-hemolitic) la toți membrii unității sociale respective. Persoanele care prezintă streptococ beta-hemolitic trebuie tratate cu penicilină.

Se impun următoarele măsuri antiepidemice:

— determinarea și neutralizarea surselor de infecție;

— întreruperea căilor de transmitere (contact interuman, aer contaminat, lapte sau alimente contaminate; dezinfecția continuă și terminală);

— aplicarea, pe cît posibil selectivă, în funcție de factorii individuali, constituționali, a profilaxiei cu penicilină, profilaxia în masă nefiind indicată decît in circumstanțe speciale (colectivități mici, restrînse și închise). Într-un asemenea cadru, profilaxia cu penicilină apare utilă la contacți în familie, în clasă, în școală.

Profilaxia specifică, prin imunizarea activă în scarlatină, nu este încă rezolvată.

6.1.9. ALTE INFECȚII STREPTOCOCICE

Infecțiile streptococice reprezintă un capitol important al patologiei umane, în general, și al celei infantile, în special. Ele determină numeroase și variate îmbolnăviri, care se pot încadra în două categorii principale:

— *Infecții cu caracter general*: *scarlatina* și *septicemia*, cu streptococ beta-hemolitic, cu evoluție în general favorabilă, sau cu streptococ viridans sau enterococ (rezistenți la antibioticele uzuale), cu o evoluție mai dificilă;

— *Infecții cu caracter predominant local*, de la cele cutanate la cele ale variatelor aparate și sisteme, inclusiv sistemul nervos.

Varietatea manifestărilor clinice ale îmbolnăvirilor produse de streptococi depinde de o serie de factori, între care poarta de intrare, vîrsta bolnavului și starea de imunitate.

În raport cu poarta de intrare, infecțiile cutanate (impetigo, ectima, piodermita) sînt mai frecvente în zonele calde ale globului, pe cînd în regiunile temperate predomină faringita și angina.

Impetigo streptococic. Este frecvent la copilul mic. Debutează în general la față, prin vezicule sau bule cu conținut la început clar, apoi purulent, care se erodează și se acoperă cu cruste melicerice (de culoarea mierii) caracteristice. Este foarte contagios, de unde și denumirea sinonimă de impetigo contagios. Se diferențiază de impetigo stafilococic prin examen bacteriologic, dar și prin aspectul clinic, impetigo stafilococic debutînd prin foliculite, care se extind în placarde erodate, acoperite cu cruste.

Epidemiologic trebuie avut în vedere faptul că toate streptococciile cutanate, mai puțin erizipelul, sînt foarte contagioase.

Erizipelul. Este determinat de asemenea de streptococul beta-hemolitic (grup A). Este caracterizat clinic prin apariția unui placard de dermită cu tendință extensivă și fenomene generale. Este puțin contagios, în contrast cu celelalte streptococii cutanate. Erizipelul apare mai rar la copii și la adolescenți.

După o *incubație* de 3—5 zile (1—8 zile), debutează brusc cu frison puternic, hipertermie (39—40°), stare de rău general. După cîteva ore, apare *placardul erizipelatos,* tumefacția uniformă cu burelet marginal, cu tendință la extensiune rapidă, de culoare roșie-închisă, cărămizie, cu temperatură locală mai ridicată cu 2—3°, față de tegumentele vecine. *Ganglionii* tributari regiunii sînt tumefiați, dureroși, chiar cu puțin timp înainte de apariția placardului erizipelatos, care este de obicei unic, și poate fi localizat mai frecvent la față, extremitățile membrelor și mai rar la nivelul trunchiului.

Erizipelul feței, cu punct de plecare adesea o rinită streptococică, deși pare impresionant, retrocedează cel mai bine la tratament.

Erizipelul membrelor inferioare are o evoluție mai dificilă, cu posibilități frecvente de complicații supurative (flegmon, abces), necesitînd terapeutică intensă antimicrobiană și locală. Erizipelul periombilical al nou-născuților este o formă clinică gravă.

Erizipelul se tratează, de asemenea, cu *penicilină* sau cu *eritromicină.* Local, se aplică pe placard pansamente umede cu ceai de mușețel sau cu soluții slab antiseptice.

Angina streptococică *(epidemică).* Apare, de obicei, în epidemii, în focare familiale și mai ales în colectivități de copii, școlari, studenți, soldați. Toate tipurile de streptococi beta-hemolitici (grup A) pot provoca angine.

Transmiterea se face direct și aerogen, dar se poate realiza și pe cale digestivă, prin consum de alimente contaminate (lapte, iaurt) generînd epidemii cu caracter exploziv. Mai rar streptococii din grupurile G și C pot produce epidemii de angine de origine alimentară.

Incubația este scurtă (1—3 zile), iar debutul este brusc. Aspectul faringoamigdalitei acute streptococice este cel mai frecvent de *angină eritematoasă,* alteori de *angină plutacee,* iar în cazurile severe de *angină ulceronecrotică.* Există și numeroase forme de *faringită* streptococică discretă.

Complicațiile anginei stdeptococice (epidemice) sînt aceleași ca ale scarlatinei, inclusiv posibilitatea apariției, după 14—30 zile de la faza acută, a reumatismului articular acut și a glomerulonefritei acute. Adesea, aceste redutabile complicații se descoperă tardiv, după angine nediagnosticate.

Examenul bacteriologic al exsudatului faringian este obligatoriu. *Tratamentul* se face cu *penicilină* sau cu *eritromicină*, administrate în doze adecvate, pe durată de minimum 10 zile. Schema cu penicilină poate fi încheiată după 6 zile de penicilină G cu o doză de *dibenzatinpenicilină (Moldamin).*

BIBLIOGRAFIE

ALEXANDER J. B., GIACOIA G. P. — Early onset nonenterococcal group D streptococcal infection in the newborn infant, *J. Pediat.*, 1978, 93, 3, 489—490.

BAKER C. — Perinatal infections due to group B Streptococcus, *J. infect. Dis.*, 1977, 136, 137.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Considérations sur les caractères d'évolution clinique actuels de l'infection streptococcique chez l'enfant, *Arch. roum. Path. exp.*, 26, 3, 1967, 643—650.

DEUTSCH I., SCHOLTS H. — Scharlach und Scharlachzweiterkrankung heute, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 17, 797.

DUCA E., DUCA M., FURTUNESCU G. — Microbiologie medicală, ediţia a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979.

DUCA E. şi colab. — Studiul unui episod epidemic de angine cu limfadenite complicate cu glomerulonefrite, determinat de streptococ din grupul C, *Viaţa med.*, 1969, 19, 1, 345.

EDWARDS M. S. şi colab. — An etiologic shift in infantile osteomyelitis : The emergence of the group B streptococcus, *J. Pediat.*, 1978, *83*, 4, 578—583.

ELIAS ANUŢA şi colab. — Consideraţii asupra a cinci scheme de tratament cu peniciline, aplicate la bolnavi cu angine streptococice, *Viaţa med.*, 1977, 24, 1, 17—20.

FEIGIN R. D. — The perinatal group B streptococcal problem : more questions than answers, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 2, 106—107.

FROTTIER J. — Importance actuelle de la résisteance des streptocoques du group A aux tétracyclines, *Ann. Med. interne*, 1977, 128, 521.

GEORGESCU M. — Curs de microbiologie specială medicală, I.M.F.-Bucureşti, 1977.

GEORMĂNEANU M., WALTER ANNELIESE — Reumatismul articular acut (RAA) poststreptococic (boala reumatică acută poststreptococică), *Pediatria (Buc.)*. 25, 2, 1976, 99—111.

KAPLAN E. şi colab. — Group C hemolytic streptococcal pharyngitis. *J. Pediat.*, 1977, 90, 2, 327—328.

KENNY J. F. — Recurent group B streptococcal disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk, *J. Pediat.*, 91, 1, 1, 158.

KRUGMAN S., KATZ S. — Infections diseases of children, ed. a VII-a, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1981.

MANICATIDE ELENA, HORHOGEA GITA — Concepţii actuale în sindromul poststreptococic. Criterii de diagnostic şi tratament, *Viaţa med.*, 1976, 23, 9, 271—276.

MASSEL B. şi colab. — Rheumatic Fever Following streptococcal Vaccination, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 207, 1 115.

MENKE J. A. şi colab. — Group B-beta hemolitic streptococcal sepsis and the idiopathic respiratory distress syndrome. A comprimarison, *J. Pediat.*, 1979, 94, 3, 467.

MIHALCU FLORICA — Date actuale asupra etiologiei şi epidemiologiei infecţiilor streptococice, *Viaţa med.*, 1977, 24, 5, 221—226.

PASS ANN MARY şi colab. — Prospective studies of group B streptococcal infections in infants, *J. Pediat.*, 1979, 25, 3, 437—443.

PETER G. şi colab. — Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (First of Two Parts), *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 6, 311—317.

PETER G. şi colab. — Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (Second of Two parts), *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 7, 365—370.

RICHMAN D. D. şi colab. — Scarlet fever and group A streptococcal surgical wound infection traced to an anal card, *J. Pediat.*, 1977, 90, 3, 387—390.
SCHREINER R. L. — Possible breast milk transmission of group B streptococcal infection, *J. Pediat.*, 1977, 91, 1, 159—160.
SPÎNU I. şi colab. — Studii imunobiologice legate de infecţiile streptococice actuale, *Viaţa med.*, 1979, 25, 5, 205—207.
TAINDEL CL. şi colab. — Scarlatina la copii în 1975. Aspecte clinice şi terapeutice, *Viaţa med.*, 1976, 23, 9, 259—264.
ULMEANU VIRGINIA — Supravegherea infecţiilor streptococice în colectivităţi de copii, *Viaţa med.*, 1976, 23, 1, 269—270.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ediţia a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.
* * * — Hospital Outbreak of Streptococcal Wound Infection Utah, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1976, 25, 18, 141—142.
* * * — Kawasaki Disease, New York, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1980, 29, 6, 61—63.

6.2. RUJEOLA

Conf. dr. CL. TAINDEL

Rujeola (pojar, cori, morbili) este o boală acută infecţioasă şi foarte contagioasă a copilăriei, provocată de virusul rujeolic, caracterizată clinic prin febră, coriză, conjunctivită, fenomene catarale respiratorii cu tuse, enantem specific (Koplik) şi o erupţie maculopapuloasă generalizată, însoţită frecvent de complicaţii.

Rujeola este o boală răspîndită în toată lumea, peste 90% din populaţie făcînd boala în timpul copilăriei. Rujeola este însoţită de numeroase complicaţii respiratorii şi ale sistemului nervos central şi de o mare mortalitate în ţările cu standard de viaţă scăzut şi igienă deficitară. Prin marea morbiditate, prin complicaţiile frecvente, prin mortalitatea pe care o produce şi sechelele pe care le determină, rujeola constituie o foarte importantă problemă de sănătate publică.

Utilizarea pe scară largă a vaccinului antirujeolic cu virus viu atenuat a fost urmată de o rapidă scădere a incidenţei rujeolei în ţările în care a fost aplicat.

6.2.1. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Virusul rujeolic face parte din paramyxovirusuri. Este sferic, cu diametrul de 120—250 nm. Are un înveliş compus din glicoproteine şi lipide şi o nucleocapsidă cu ARN. Infectivitatea este legată de înveliş şi de proprietăţile de hemaglutinare şi de hemoliză. Există un singur tip antigenic de virus rujeolic.

Virusul rujeolic poate fi izolat pe culturi de ţesuturi de rinichi uman şi de maimuţă Rhesus, producînd leziuni citopatice caracteristice : formarea de celule gigante multinucleate, vacuolizări în citoplasmă şi incluzii eozinofile intranucleare şi intracitoplasmatice. Aceste leziuni citopatice pot fi neutralizate specific cu ser de convalescent de rujeolă. Virusul rujeolic a fost adaptat şi pe alte variate culturi de ţesuturi : amnios uman, pulmon de embrion uman, celule de carcinom uman (HeLa, Hep 2, KB) şi celule de embrion de găină.

Efectele citopatice pe culturi de ţesuturi au constituit baza procedurilor de izolare a virusului, de testare a infectivităţii, precum şi de determinare a anticorpilor neutralizanţi. Virusul rujeolic este prezent la copilul bolnav în secreţiile nazofaringiene, traheobronşice, conjunctivale, în sînge şi în elementele eruptive cutanate.

Epidemiologie. Rujeola survine, în general, sub formă de *epidemii*, mai mari sau mai mici, care afectează aproape toţi receptivii din colectivitate. În oraşe, boala apare endemoepidemic, cu valuri epidemice la 2—3 ani. În zonele rurale, apare sporadic sau în epidemii extinse la intervale mai mari. În ţările dezvoltate, cu nivel crescut de nutriţie şi igienă şi o bună accesibilitate la asistenţa medicală, severitatea epidemiilor de rujeolă a scăzut în ultimele decenii. În unele ţări din Asia şi Africa, epidemiile de rujeolă evoluează foarte sever, din cauza malnutriţiei copiilor, ceea ce determină o rezistenţă scăzută faţă de boală şi favorizează apariţia complicaţiilor.

Incidenţa sezonieră a rujeolei în ţările zonelor temperate este bine determinată. Rujeola este o boală de iarnă şi primăvară, cu acmeu epidemic în lunile martie şi aprilie.

În general, rujeola este o boală a copilăriei. Înainte de introducerea vaccinării antirujeolice, incidenţa rujeolei varia în raport cu mediul înconjurător. În zonele orăşeneşti, incidenţa maximă a bolii apare la sugari şi preşcolari ; în zonele rurale, cea mai mare incidenţă era la copii între 5 şi 10 ani vîrstă. În epidemiile din colectivităţi izolate, sînt cuprinşi copii de toate vîrstele în mod egal. În ţările dezvoltate, rujeola apare cel mai frecvent la vîrsta de 1—2 ani. Boala apare rar sub vîrsta de 4 luni, datorită imunităţii pasive primite de la mamă. Dacă mama nu a avut rujeolă, nou-născutul este receptiv la rujeolă.

Sexul nu are o influenţă asupra receptivităţii la rujeolă.

Sursa de infecţie este constituită de omul bolnav, cu formă tipică sau atipică de boală. Bolnavii poartă virusul în secreţiile nazofaringiene, în perioada acută a bolii, fiind contagioşi cel puţin 7 zile după debutul bolii. *Transmiterea* se face fie prin contact direct, prin picăturile eliminate prin tuse sau strănut, sau prin contact indirect printr-o terţă persoană sau prin aer. Cea mai frecventă modalitate de contagiune este contactul direct. Contactul indirect acasă sau în spital este posibil. Contagiozitatea terţei persoane este de scurtă durată, aceasta putînd transmite virusul rujeolic numai pe distanţe scurte.

Contagiozitatea rujeolei este foarte mare, boala transmiţîndu-se la contacţii receptivi în proporţie de peste 90%.

Receptivitatea populaţiei infantile la rujeolă este generală, orice persoană care nu a fost bolnavă poate contracta rujeola, indiferent de vîrstă. Pentru copil, receptivitatea începe de la naştere, atunci cînd mama nu este imună. Dacă mama este imună, copilul prezintă o rezistenţă specifică, transmisă transplacentar, care se menţine 6 luni. După această vîrstă, copilul poate face rujeolă la primul contact.

Imunitatea după boală este puternică şi permanentă. Majoritatea aşa-ziselor rujeole recurente sînt greşeli de diagnostic. O imunitate la fel de puternică urmează şi după vaccinarea antirujeolică cu virus rujeolic viu atenuat.

6.2.2. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Poarta de intrare a virusului este mucoasa nazofaringiană și conjunctivală. După pătrunderea prin mucoasă, virusul ajunge în *țesuturile limfoide*, unde se multiplică. Cînd multiplicarea virusului este maximă, se realizează *viremia*, virusul invadînd sîngele și organele, provocînd primele manifestări ale bolii. *Erupția* rujeolică se formează printr-un mecanism alergic, ca un conflict între antigen și anticorpii care încep să apară.

În rujeolă, se produc importante *modificări imunologice*, caracterizate printr-o imunosupresie importantă, mai ales a imunității celulare, demonstrată printr-o scădere a limfocitelor T și a fracțiunii C_3 a complementului, ceea ce are ca rezultat stingerea intradermoreacției la tuberculină, precum și scăderea rezistenței la infecții bacteriene și la tuberculoză.

Viremia încetează cînd apar *anticorpii neutralizanți*, al căror titru crește progresiv ajungînd la maximum între a 7-a și a 10-a zi de convalescență, titrul menținîndu-se ridicat permanent, asigurînd *imunitatea* durabilă, toată viața.

Anatomie patologică. Rujeola este o infecție generalizată și leziunile patologice sînt sistemice. În perioada prodromală, se produce o hiperplazie a țesutului limfatic din amigdale, adenoide, ganglioni, splină și apendice. Celule multinucleate pot fi evidențiate în mucoasa faringiană și bronșică. Cu microscopul electronic, se pot observa agregate virale în nucleii și în citoplasma celulelor multinucleate. În pulmoni, apare o reacție inflamatorie peribronșiolară, cu infiltrat de celule mononucleare. În creier și în măduva spinării, se constată edem, congestie și uneori hemoragii.

6.2.3. TABLOU CLINIC ȘI FORME CLINICE

Incubația, în medie, este de 10—11 zile, fiind una din cele mai fixe. Poate fi mai scurtă, pînă la 8 zile, și se poate prelungi, pînă la 28 de zile, dacă s-au aplicat profilactic gamma-globuline, mai tîrziu de 3—4 zile după contactul infectant.

Perioada de invazie (catarală, preeruptivă) se instalează cu apariția primelor semne de boală : febra care crește scalariform, stare de rău general, somnolență, coriză, conjunctivită și tuse, care se intensifică progresiv pînă la apariția erupției. Durata perioadei de invazie este de 3—4 zile, rareori mai lungă. Manifestările cardinale ale acestei perioade sînt următoarele :

— *Febra* este constantă, ea crește scalariform, atingînd în 2—3 zile 39—40°. Rareori, febra crește brusc și oscilează neregulat. Alteori, se menține o stare subfebrilă. În ziua a 3-a sau a 4-a de boală, febra prezintă o scădere critică, înaintea apariției erupției, cînd febra atinge valori înalte, ajungînd la 40,6°.

— *Starea generală* a copilului se agravează, o dată cu creșterea temperaturii ; apar indispoziție, inapetență, curbatură, fotofobie, somnolență, apatie.

— *Coriza* rujeolică, similară cu coriza banală, este intensă și persistentă. Strănutul repetat este urmat de congestia mucoasei nazale, cu o secreție mucopurulentă, care devine mai abundentă la apariția erupției. Uneori, apare epistaxis.

— *Conjunctivita* rujeolică apare precoce ; conjunctivele bulbare și palpebrale sînt congestionate, pleoapele sînt edemațiate, lăcrimarea este abundentă, iar uneori este prezentă fotofobia.

— *Catarul respirator* evoluează descendent. După instalarea corizei, congestia mucoasei respiratorii se extinde la laringe, instalîndu-se laringita, exprimată prin voce răgușită, tuse uscată, supărătoare și persistentă, uneori cu caracter lătrător sau sub formă de accese asemănătoare celor din tusea convulsivă. Dacă congestia laringiană este mai puternică, laringita poate deveni obstruantă, cu dispnee, polipnee, tiraj, cornaj și tendință la asfixie. Catarul respirator se extinde ulterior spre căile respiratorii inferioare, sub forma unei traheobronșite acute, cu prezența de tuse, raluri bronșice și uneori subcrepitante groase, cu imagine radiologică de pneumonie interstițială cu debut hilar și extindere variabilă în parenchimul pulmonar.

— *Faciesul* copilului este infiltrat, cu ochii injectați, narinele congestionate cu lăcrimare abundentă, care imită „faciesul plîns".

— *Enantemul* mucoasei bucofaringiene este caracteristic și patognomonic. Apare foarte precoce, încă din primele zile ale perioadei de invazie, manifestîndu-se prin hiperemia difuză a mucoasei bucofaringiene, mai intensă pe mucoasa jugală și vălul palatin. Pe fondul de eritem difuz, apar puncte congestive intense, uneori cu aspect hemoragic, semn cunoscut sub denumirea de „punctație hemoragică" sau „picheteu hemoragic", mai ales pe palatul moale. Muciasa jugală și gingivală sînt congestionate, edemațiate în dreptul molarilor superiori și inferiori ; pe gingie și pe mucoasa jugală, pe fond eritematos, apar pete albe mici ca grăunțele de griș, numeroase, pulverulente, albe, translucide, ușor reliefate, care constituie *semnul Koplik*, semn precoce și absolut patognomonic în perioada de invazie a rujeolei. Rareori, semnul Koplik lipsește sau este mai puțin exprimat, în formele atenuate de boală. Semnul Koplik apare cu 2 zile înainte de apariția erupției și persistă încă 2 zile după apariția erupției. Enantemul rujeolic este un complex de semne tipice și ajută foarte mult la diagnosticul clinic al rujeolei, încă din perioada catarală, perioadă care corespunde gradului cel mai ridicat de infecțiozitate și de contagiozitate a bolii.

— *Tulburările digestive* sînt destul de frecvente și pot fi considerate ca expresie clinică a enantemului tubului digestiv. Ele constau în vărsături, diaree, dureri în fosa iliacă (probabil prin hipertrofia ganglionilor abdominali), simulînd apendicita acută.

— *Tulburările neurologice* sînt aproape constant prezente, cu indispoziție, cefalee, iritabilitate, uneori convulsii.

— *Adenopatia* generalizată este prezentă în cazurile medii și severe și, ca și în rubeolă, pot exista adenopatii retroauriculare și occipitale.

— *Rașul* prodromal poate fi observat, uneori, cu aspect scarlatiniform : dispare în general în 24 de ore.

Perioada de stare (eruptivă) prezintă următoarele manifestări :

— *Erupția*, elementul clinic fundamental al rujeolei, marchează intrarea în perioada de stare. Erupția apare după 3—4 zile după primele semne de boală, deci după începutul perioadei de invazie, adică la 14—16 zile aproximativ de la contactul infectant. Inițial, erupția apare în spatele pavilionului urechii, la limita părului capului, pe față și pe frunte. În ziua următoare, elementele eruptive se întind pe regiunea cervicală, torace și abdomen. În a treia zi, erupția cuprinde și rădăcina membrelor și se generalizează către a 4-a zi. Erupția are deci un mers descendent : cap, trunchi, membre.

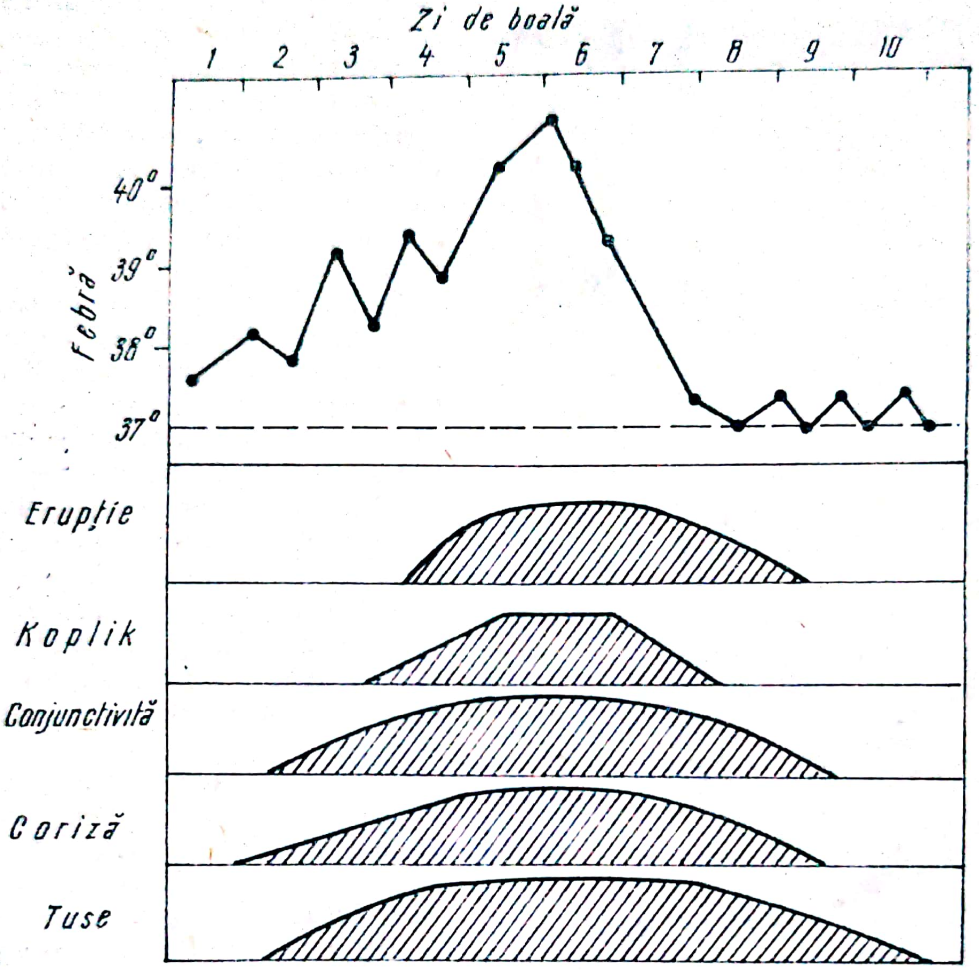


Fig. 6.3. — *Rujeola.* Evoluția datelor clinice.

Morfologic, inițial, elementele eruptive sînt constituite din macule de culoare roz, care se reliefează și se intensifică ulterior, uneori confluînd cu placarde mai mari. În faza de papulă, culoarea elementelor devine roșietică ; dimensiunea elementelor eruptive este variabilă, iar forma lor este neregulată. Între elementele eruptive, tegumentul păstrează aspectul normal. Cînd erupția s-a generalizat, tegumentul dă o senzație catifelată la palpare. Elementele eruptive, care au apărut primele (la cap și la gît), sînt acelea care dispar primele. Cele care au apărut ultimele (la membre) dispar ultimele. Papulele rujeolice dispar la presiune digitală sau la vitropresiune (în afara formelor cînd erupția este hemoragică). Ele confluează, descriind uneori placarde eruptive întinse, care nu respectă nici o regiune a corpului. După 5—6 zile, elementele eruptive încep să pălească, lăsînd în urmă macule pigmentare gălbui-cafenii de dimensiuni ceva mai mici, care dispar în următoarele 6—7 zile. Pigmentarea rujeolică posteruptivă este caracteristică și poate folosi la diagnosticul retrospectiv. Odată cu involuția exantemului, uneori, apare și descuamația. Scuamele sînt mici, tărîțoase, furfuracee, mai pronunțate pe față și pe torace.

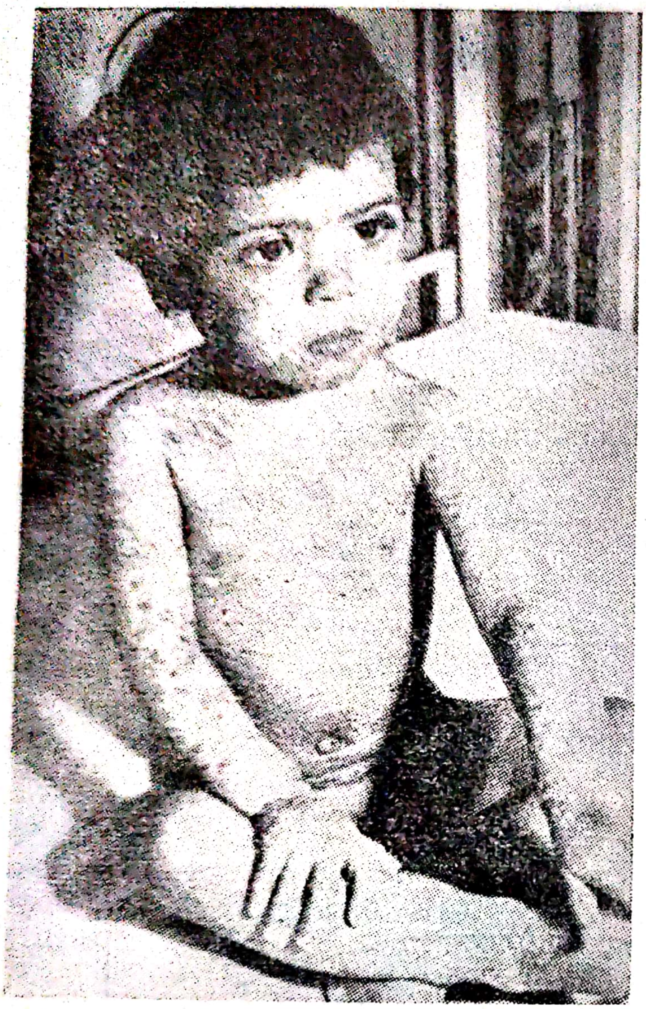


Fig. 6.4. — Erupția în *rujeolă.*

Uneori, erupția se acoperă cu mici vezicule ; alteori, erupția ia un aspect hemoragic, care caracterizează formele severe hipertoxice, de obicei însoțite și de alte fenomene hemoragice (epistaxis, gingivoragii, hematurie). Erupția de aspect cianotic apare, de asemenea, în formele toxice. Există și erupții discrete, atipice, care apar mai ales în formele fruste sau mitigate, datorate administrării anterioare de gamma-globulină.

— *Febra,* care la sfîrșitul perioadei de invazie avea tendința la scădere, crește din nou, realizînd astfel curba febrilă cu aspect bifazic ; la sugari și mai ales la cei cu malnutriție proteincalorică, febra poate fi destul de mică. În formele necomplicate, febra scade în crizis sau într-un lizis rapid.

— *Starea generală* a copilului se alterează din nou la începutul perioadei eruptive, copilul devine somnolent, apatic, hiperpirexia putînd duce la delir sau chiar la convulsii.

— *Coriza* se accentuează, în timpul perioadei eruptive, și se amendează rapid odată cu scăderea febrei.

— *Conjunctivita* persistă pe toată durata stării febrile, după care dispare.

— *Tusea* ajunge la maximum în perioada de stare, dar poate persista îndelungat, scăzînd în intensitate treptat în 5—10 zile. Bronșita rujeolică este un fenomen constant și intensifică tusea. Afectarea laringelui și în această perioadă poate determina fenomene obstructive, uneori intense, cu caracter sufocant, mai ales la sugari, necesitînd intervenție terapeutică promptă și intensivă.

— *Aparatul cardiovascular* nu este de obicei afectat în rujeolă, cu excepția formelor severe, cu complicații pulmonare, cînd poate surveni insuficiență circulatorie.

— *Tulburările digestive* se mențin și în perioada de erupție, iar uneori se accentuează, necesitînd instituirea unei diete corespunzătoare și a unui tratament antibacterian, în cazurile mai deosebite.

— *Aparatul excretor* nu prezintă, de obicei, suferințe deosebite. Uneori, apare o ușoară oligurie și albuminurie.

Perioada de convalescență se instalează după scăderea febrei, în crizis sau în lizis. Coriza și conjunctivita se amendează, iar tusea începe să scadă in intensitate, dar poate persista pentru perioade mai lungi. Copilul își recîștigă treptat starea anterioară bolii, dar este expus la complicații bacteriene.

Forme clinice. Pe lîngă forma comună a rujeolei, așa cum ea a fost descrisă mai sus, în practică se întîlnesc și alte forme clinice, și anume :

— După *aspectul erupției*, se descriu : rujeola maculoasă (erupția de culoare roșie palidă), rujeola peteșială, rujeola miliară (elemente papuloveziculoase numeroase). În această situație, diagnosticul se stabilește prin date epidemiologice, ansamblul datelor clinice, cît și prin examene serologice.

— După *intensitatea simptomatologiei*, se descriu :

Rujeola mitigată sau *atipică* apare mai ales la copii imunizați pasiv cu imunoglobuline. Poate să apară și la sugari la care imunitatea pasivă transplacentară nu s-a transmis decît parțial. Incubația este mai lungă, pînă la 14—20 de zile. Boala este scurtă și mai ușoară decît rujeola obișnuită. Perioada de invazie este de numai 1—2 zile sau poate fi chiar absentă. Febra este mai mică. Coriza, conjunctivita și tusea sînt de intensitate minimă sau pot chiar lipsi. Semnul Koplik poate lipsi și, atunci cind apare, dispare rapid. Erupția este discretă. Forma aceasta modificată a rujeolei nu este, de obicei, urmată de complicații.

Rujeola hemoragică este foarte rară, în ultimul timp. Începe brusc cu hipertermie, convulsii, delir, stupoare, care poate progresa pînă la comă. Apar apoi tulburări respiratorii importante și o erupție extinsă confluentă și hemoragică, pe tegumente și mucoase. Totodată, apar și sîngerări severe ale gurii, nasului și intestinelor, greu de stăpînit. Deseori, rujeola hemoragică duce la deces, probabil printr-un sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Forma hipertoxică apare mai ales la sugarii mici, sub vîrsta de 2 ani. Se caracterizează prin hipertermie, dispnee accentuată, cianoză, insuficiență circulatorie, determinate de leziuni importante de bronșiolită capilară. Boala este însoțită de fenomene nervoase și deseori de deces.

6.2.4. COMPLICAȚII

Complicațiile rujeolei apar mai ales în regiunile cu o populație subnutrită și cu rezistență scăzută, mai ales sub vîrsta de 2 ani, la rahitici, la cei cu focare infecțioase persistente. Complicațiile pot să apară atît în cursul bolii, cît și la sfîrșitul bolii sau chiar în convalescență.

Majoritatea complicațiilor sînt determinate de extinderea inflamației produse de virusul rujeolei, de invazia de către bacterii a țesuturilor lezate anterior de virus sau de combinarea ambelor.

Infecția cu virus rujeolic determină o scădere a rezistenței generale a organismului copilului (anergie postrujeolică), precum și o scădere a rezistenței locale a mucoaselor respiratorii, otice, sinuzale și chiar intestinale. Se deschid, astfel, numeroase porți de intrare pentru suprainfecții bacteriene.

Complicații respiratorii. Acestea sînt cele mai frecvente și cele mai grave, determinînd deseori decesul.

— *Laringita morbiloasă* sau *crupul rujeolic* poate să apară în perioada catarală a bolii. Îmbracă forma unei obstrucții laringiene, care poate duce la asfixie, mai ales la sugarii distrofici. Semnele caracteristice laringitei obstruante rujeolice sînt : disfonie, dispnee, tiraj supra- și substernal, cornaj, tuse lătrătoare. Formele tardive sînt mai grave, laringita determinînd leziuni necrotice și impunînd traheostomia.

— *Pneumonia interstițială rujeolică* apare, de obicei, destul de precoce, în perioada catarală sau la începutul perioadei eruptive a bolii, întovărășită de semne clinice evidente. Uneori, pneumonia interstițială evoluează cu deosebită gravitate, mai ales sub vîrsta de 2 ani, cînd se prezintă sub formă difuză și bilaterală, cu semne funcționale severe (dispnee și cianoză). Alteori, pneumonia nu modifică evoluția obișnuită a bolii, fiind o descoperire exclusiv radiologică, mai ales la copii mai mari.

— *Bronșiolita capilară* sau *bronșiolita difuză* sau *catarul sufocant* este o bronhoalveolită generalizată, care apare de obicei în perioada catarală. Are un debut brusc cu hipertermie, cianoză, tahicardie și duce rapid la deces prin asfixie. Această complicație foarte gravă apare mai ales la copii mici, în formele hipertoxice de rujeolă.

— *Bronhopneumonia* și *pneumonia,* prin suprainfecție bacteriană, sînt aproape de regulă secundare, germenii cauzatori de suprainfecție avînd posibilitate sporită să se dezvolte pe mucoasa respiratorie, a cărei rezistență este mult scăzută în rujeolă. Cei mai frecvenți germeni sînt stafilococul, pneumococul și bacilii gramnegativi. Leziunile au deseori un caracter trenant. Bronhopneumonia este cea mai importantă cauză de deces în rujeolă.

Complicații digestive :

— *Stomatita rujeolică* complică, de obicei, enantemul bucofaringian, peste care se produce o suprainfecție bacteriană sau micotică. Apare mai ales la sugari. Stomatita imprimă rujeolei o evoluție mai gravă, din cauza denutriției secundare la care duce prin dificultatea alimentației.

— *Amigdalita, flegmonul amigdalian,* foarte rar *noma* (gangrena obrazului).

— *Gastroenterita* apare destul de frecvent, manifestîndu-se prin diaree și vărsături. Este determinată de leziunile produse de virusul rujeolic la nivelul mucoasei intestinale, care favorizează suprainfecția bacteriană sau chiar redeșteptarea unei dizenterii.

— *Apendicita* apare destul de rar, dar durerea apendiculară este destul de frecventă în cursul bolii, prin inflamația acută a apendicelui. Excepțional, apendicita evoluează spre perforație, prin invazie bacteriană secundară.

Complicații nervoase. Sistemul nervos poate fi sediul unor importante complicații ale rujeolei. La copiii mici, pot să apară în cursul bolii *convulsii*, chiar în absența unei encefalite.

— *Reacția meningiană* este destul de rară, cînd L.C.R. prezintă o ușoară modificare cu cîteva zeci sau sute de elemente pe mm^3, în general limfocite.

— *Encefalita rujeolică* este cea mai gravă complicație a rujeolei. Este destul de rară (0,1—0,4% din cazurile de rujeolă). Primele fenomene clinice pot să apară în perioada de invazie (encefalita de incubație-invazie), dar cel mai frecvent debutul se situează între a 2-a și a 6-a zi de la apariția erupției (vezi și *10.7.6.3., 10.7.7., 10.7.8.*).

Debutul este brusc cu hipertermie, cefalee, vărsături, convulsii, comă, tulburări de comportament, paralizii, afazie, uneori și semne meningiene. Evoluția encefalitei poate fi foarte variabilă. Poate fi foarte benignă, cu completă revenire în cîteva zile, sau poate fi cu evoluție rapid progresivă, fulminantă, cu sfîrșit letal în 24 de ore. Între aceste două extreme, există toate posibilitățile. În general, peste 50% din cazuri se vindecă complet, 20% în medie evoluează letal, iar restul rămîn cu sechele variate motorii (spasticitate, tremor) sau psihice (epilepsie, tulburări de memorie, de comportament etc.) sau/și senzoriale (cecitate, surditate etc.). Din experiență, consider că nu este neobișnuit, ci este posibil ca un copil cu encefalită rujeolică în comă, să poată recupera, pînă la vindecarea totală.

Patogenia encefalitei rujeolice este complexă și încă nu total elucidată. Se consideră, de obicei, că intervin 3 factori : 1) invazia de către virus a sistemului nervos central, 2) activarea unui virus aflat în stare de latență și 3) reacție alergică violentă la nivelul nevraxului, între antigenul viral, care conține și material lipidic din celulele nervoase gazdă, și anticorpii, care apar către sfîrșitul perioadei eruptive.

Uneori, copiii cu rujeolă, avînd și sindrom de deshidratare și hiperelectrolitemie, pot prezenta un tablou neurologic similar encefalitei rujeolice. În aceste situații, însă, reechilibrarea hidroelectrică este urmată de o rapidă vindecare.

— *Panencefalita sclerozantă subacută* (PESS) (vezi și *10.8.2.2.*), considerată ca o complicație tardivă a rujeolei, are o incidență de aprox. 1 la 100 000 cazuri de rujeolă. Apare la cîțiva ani după rujeola inițială, care de obicei este benignă. Este considerată ca o infecție virală lent progresivă, virusul persistînd ca un virus defectiv. Clinic, apare o deteriorare insidioasă și progresivă a comportamentului și intelectului. Uneori, debutul este sesizat de scăderea performanțelor școlare. Manifestările mai frecvente și caracteristice sînt stîngăcia în mișcări, mers împiedicat și chiar căderea în timpul mersului. Ulterior, apar mioclonii involuntare, care se succed la intervale de timp fixe, intervale care devin din ce în ce mai scurte. Deteriorarea fizică și mintală progresivă este urmată de deces, în decurs de aprox. 6 luni. Nu există nici un tratament eficace.

Confirmarea diagnosticului de PESS se face prin : EEG (complexe caracteristice Radermaker), creşterea IgG în L.C.R., titru foarte mare de anticorpi antirujeolici în sînge şi în L.C.R.

— *Nevrita optică* sau *auditivă, mielita*, ca şi alte complicaţii neurologice, survin mai rar.

Complicaţii otice. *Otita medie* este una din complicaţiile frecvente ale rujeolei. La copilul mare, începe cu dureri în regiunea urechii, iar la copilul mic începe cu iritabilitate. Uneori, este otită congestivă la început, care apoi devine supurată. Complicaţia otică poate fi una din cauzele persistenţei febrei după dispariţia erupţiei. Otita medie apare mai ales în formele severe de rujeolă şi mai ales la copii cu hipertrofie adenoidiană sau cu otite în antecedente. Apare mai frecvent la copiii spitalizaţi, decît la cei îngrijiţi la domiciliu. Uneori, otita medie este urmată de *mastoidită*.

Complicaţii oculare (rare) : *conjunctivite purulente, iridociclite, ulcer cornean, panoftalmie.*

Complicaţii cutanate : *impetigo, furunculoză* etc.

Rujeola şi sarcina. În primele 3 luni de sarcină, rujeola poate determina malformaţii congenitale fătului. Riscul de 50%, în prima lună de sarcină, scade in lunile următoare. În aceste cazuri, este indicată întreruperea cursului sarcinei.

Rujeola şi tuberculoza. Rujeola poate redeştepta focare latente de tuberculoză sau poate generaliza o tuberculoză localizată, favorizînd diseminarea germenului (miliară, meningită). Din această cauză, după trecerea perioadei acute, copiii contacţi de tuberculoză sau foştii bolnavi de tuberculoză vor fi îndeaproape supravegheaţi.

6.2.5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv este stabilit pe *date epidemiologice* (lipsa rujeolei în antecedente, contact infectant cu 10—12 zile înainte), *clinice* (febră, coriză, tuse, conjunctivită, semnul Koplik, erupţie caracteristică) şi *de laborator*.

Examenele de laborator. Examenul hematologic arată leucopenie cu neutrofilie, la început, urmată de limfocitoză. Celule gigante multinucleate pot fi evidenţiate în spută, secreţii nazale în perioada prodromală a rujeolei.

Izolarea virusului rujeolic se poate face din secreţii nazofaringiene, sînge sau urină, în timpul perioadei febrile, prin cultivarea pe culturi de ţesuturi de celule din rinichi uman, rinichi de maimuţă sau amnios uman. Izolarea virusului nu este o tehnică de rutină, fiind rezervată cercetărilor ştiinţifice.

Diagnosticul serologic se efectuează prin titrarea anticorpilor fixatori de complement, neutralizanţi şi hemaglutinoinhibanţi, din serul recoltat în 2 prize la început şi după 2 săptămîni. Titrul cel mai înalt de anticorpi apare între a 2-a şi a 4-a săptămînă de boală. Titrarea anticorpilor este necesară în cazurile atipice sau subclinice de rujeolă. Titrul maxim de anticorpi hemaglutinoinhibanţi în rujeola naturală este de 1/4 096 cu o medie de 1/512. La copiii cu PESS, aceşti anticorpi pot ajunge la titruri de peste 1/10 000.

Diagnosticul **diferențial:**

În stadiul preeruptiv, rujeola poate fi confundată cu variate infecții respiratorii acute care prezintă febră, catar al căilor respiratorii și tuse (gripă, guturai, adenoviroză, laringită, traheobronșită, adenoidită, tuse convulsivă etc.). Datele epidemiologice și semnul Koplik, de obicei, ajută la stabilirea corectă a diagnosticului.

În perioade de erupție, diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni :

— Boli infecțioase eruptive, și anume : *rubeola* (erupție roz, cu generalizare și dispariție rapidă, adenopatie retroauriculară și occipitală), *scarlatina* (erupție micropapuloasă cu generalizare rapidă, semnul Pastia-Grozovici prezent, angină și facies caracteristic, ciclul lingual, leucocitoză cu polinuclează, streptococ beta-hemolitic în exsudatul faringian).

— *Infecții virale cu erupție rujeoliformă* (erupția este o manifestare secundară a bolii), și anume : *infecții cu enterovirusuri* Coxsackie sau ECHO (erupție rubeoliformă, cu elemente maculopapuloase, discrete, nepruriginoase, nu apare pigmentația, virusul poate fi izolat din fecale, sînge, L.C.R., faringe, anticorpi neutralizanți cu titrul crescut pentru enterovirusul respectiv), *mononucleoza infecțioasă* (febră, angină pseudomembranoasă, adenopatie, splenomegalie, erupție. tablou sanguin caracteristic, reacția Paul-Bunnel-Davidsohn pozitivă, anticorpi antivirus Epstein-Barr prezenți), *gripa, hepatita virală acută, encefalite cu arbovirusuri, rașul preeruptiv din varicelă și variolă.*

— *Boli infecțioase bacteriene* (erupție rujeoliformă secundară), și anume : *septicemii* cu erupție (meningococică, stafilococică etc., determinări septice multiple, leucocitoză cu polinucleoză, hemocultura pozitivă), *febra tifoidă* (pete lenticulare rare, febră în platou, splenomegalie, leucopenie cu limfocitoză, hemocultura și coprocultura pozitive, reacția Widal pozitivă), *febra paratifoidă B* (erupție rujeoliformă bogată, cu semnele febrei tifoide).

— *Boli infecțioase produse de rickettsii* (cu erupție rujeoliformă), și anume : *tifosul exantematic* (febră în platou, erupție maculopeteșială, reacția Weil-Felix și de fixare a complementului pozitive), *leptospiroza* (febră, icter, injecție conjunctivală, atingere hepatorenală și uneori sindrom meningian, leucocitoză cu polinucleoză, reacția aglutinare-liză pozitivă), *sifilisul secundar* (lipsește catarul și febra, reacții serologice pozitive).

— *Boli determinate de protozoare* (cu erupție rujeoliformă secundară), și anume : *malaria* (febră terță sau cuartă cu accese caracteristice, splenomegalie, în picătură groasă se evidențiază parazitul), *toxoplasmoza* (febră, pneumonie, raș, limfadenopatie, encefalita, coriooretinită, anticorpi anti-toxoplasmă în convalescență, testul Sabin-Feldman pozitiv).

— *Boli determinate de metazoare* (cu erupție rujeoliformă secundară), și anume : *trichinoza* (febră, erupție urticariană, manifestări alergice polimorfe, edeme palpebrale și ale feții, eozinofilie foarte mare, biopsia musculară patognomonică).

— *Boli cu etiologie variată* (cu erupții rujeoliforme), și anume : eritemul exsudativ polimorf (erupție acută, simetrică polimorfă, plurietiologică, însoțită uneori de conjunctivită și stomatită), lupusul eritematos diseminat, poliarterită nodoasă, dermatomiozită, poliartrită reumatoidă, sarcoidă, leucemii, limfoame.

— *Erupții rujeoliforme, prin mecanism alergic,* alimentare sau medicamentoase.

Dintre alimente, sînt cunoscute ca generatoare de erupții alergice : căpșunile, roșiile, mezelurile și alimentele care conțin predominant proteine (ouă, brînzeturi, carne etc.).

Medicamentele, care produc erupții alergice, sînt din ce în ce mai multe, și anume : barbituricele, aminofenazona, diazepamul, chinina, sulfamidele și foarte multe antibiotice (peniciline, oxacilina, ampicilina, rifampicina, carbenicilina, cotrimoxazolul etc.). Un caracter special prezintă boala serului cu erupție, care apare după administrarea serului imun eterolog, la 6—8 zile după administrare, constituind o entitate clinică bine conturată.

Spre deosebire de rujeolă, aceste erupții sînt foarte pruriginoase și apar în afebrilitate, fără prezența de catar oculonazal ; anamneza poate stabili medicamentul alergizant.

6.2.6. PROGNOSTIC

Prognosticul rujeolei s-a îmbunătățit mult în ultimele decenii. Multe complicații bacteriene pot fi stăpînite prin tratament antibacterian și copiii se vindecă în decurs de 2—3 săptămîni în condiții bune. În general, prognosticul este bun la copiii mai mari, decît la sugari și la copii sub vîrsta de 2 ani.

Mortalitatea prin rujeolă în spital variază între 0,5 și 1%, fiind mai mare, în caz de malnutriție și rahitism. Complicațiile pulmonare și nervoase determină cea mai mare mortalitate.

6.2.7. TRATAMENT

Rujeola necomplicată se izolează și se tratează la domiciliu, prin asigurarea condițiilor de igienă și alimentație, cu medicație simptomatică și de susținere. Spitalizarea este indicată pentru formele severe, complicate sau în situații de necesitate.

Tratamentul igienodietetic. Repausul la pat este indicat în toată perioada febrilă și cîteva zile după. Camera în care este îngrijit copilul trebuie suficient încălzită și corespunzător aerisită.

Îngrijirea tegumentelor și mucoaselor trebuie să fie urmărită cu multă atenție. Este bine ca izolarea să se facă individual în cameră. În spital, ca și la domiciliu, se va evita contactul cu bolnavii cu leziuni piogene, cu complicații pulmonare sau cu tuberculoză. Dezinfecția continuă și terminală este obligatorie. Copiii trebuie ținuți în rufărie curată și schimbată la timp. Ochii trebuie păstrați curați, cu spălături zilnice cu ceai de mușețel sau apă caldă. Pleoapele se curăță zilnic de secreții sau cruste. Corneea trebuie supravegheată, pentru eventualitatea apariției unei ulcerații. Cavitatea bucală trebuie întreținută într-o stare bună, prin gargară de mai multe ori pe zi cu ceai de mușețel. Cavitatea nazală trebuie curățată de secreții ; coriza în general nu răspunde la un tratament local, picăturile neavînd o eficiență deosebită. Urechile trebuie controlate și curățate zilnic.

Dieta constă în general în alimente lichide sau moi, pe măsura toleranței. În perioada febrilă, se administrează ceaiuri, limonade, sucuri de fructe, apă minerală, lapte, supe, administrate cu răbdare, în cantități mici și regulate. Imediat ce toleranța gastrică permite, dieta se îmbogățește treptat. În consecință, regimul alimentar poate fi complet, fără restricții.

Tratamentul medicamentos. Febra se combate cu antipiretice (aminofenazonă sau acid acetilsalicilic). Tusea, greu de stăpînit de obicei, se calmează cu siropuri expectorante și ceaiuri calde.

Împotriva vărsăturilor, se pot administra antiemetice (*Emetiral*, supozitoare pentru copii ; *Clordelazin*, 1—2 mg/kilocorp/zi). În caz de agitație, se pot da sedative (*Romergan, Diazepam* sau *Fenobarbital).*

Vitamina C și vitaminele din grupul B sînt indicate la cei cu carențe anterioare, cei cu malnutriție proteincalorică sau cu rahitism.

Antibioticele și chimioterapicele nu sînt indicate în tratamentul rujeolei necomplicate. Folosirea acestora, în scop profilactic, pentru prevenirea complicațiilor bacteriene, are mai degrabă un rol nefavorabil, prin selectarea unei flore rezistente și apariția de complicații grave. Antibioticele sînt totuși recomandate în formele severe de rujeolă, la copiii malnutriți sau convalescenți după alte boli infecțioase, la sugari și la copii mici, la copiii cu otite în antecedente și în situațiile cînd, în anturajul copiilor, există infecții bacteriene.

Tratamentul complicațiilor :

— *Laringita acută obstruantă* necesită un tratament de urgență. Copilul trebuie internat în spital și așezat într-un salon cu o umiditate mare și cu posibilitatea de administrare de oxigen. În regiunea cervicală, se aplică comprese calde umede. Se administrează oxigen, sedative, hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, se aspiră secrețiile. Se pot administra și antibiotice, în general ampicilină, mai ales dacă coexistă o leziune pulmonară.

Dacă cu acest tratament dispneea nu se ameliorează, se practică traheostomia, fără a aștepta cianoza sau asfixia, cînd copilul nu mai suportă această intervenție salutară.

— *Bronhopneumonia* prin suprainfecție bacteriană se tratează cu substanțe antibacteriene, active pe germenii, care provoacă cel mai frecvent această complicație (stafilococ, pneumococ, bacili gramnegativi). Cultura din exsudatul faringian, la sugari și copii mici, ca și cultura din spută, la copilul mai mare, nu evidențiază decît foarte rar agentul etiologic veritabil al bronhopneumoniei. Puncția pulmonară, citată de unii autori, nu este de uz curent. În general, tratamentul antimicrobian trebuie să cuprindă o substanță eficientă pe stafilococ (oxacilină, eritromicină, rifampicină), în asociere cu o substanță activă pe bacili gramnegativi (kanamicină, gentamicină, cotrimoxazol, colistină). Tratamentul simptomatic, de susținere, oxigenoterapia și analepticele cardiovasculare completează tratamentul. În formele severe, pentru creșterea rezistenţei, se pot administra şi imunoglobuline standard sau specifice anti-rujeolă.

Antibioticele se administrează pînă cînd aspectul clinic şi radiologic se ameliorează evident.

— *Bronşiolita capilară* apare în formele hipertoxice, ca leziuni edematoase alveolare, cu aspect sufocant. Pe lîngă un tratament intensiv cu antibiotice (ca în bronhopneumonie) şi oxigenoterapie, se administrează hormoni corticosteroizi în doze mari intravenos (hemisuccinat de hidrocortizon) şi analeptice cardiovasculare.

— *Encefalita rujeolică* beneficiază, în epoca actuală, de un tratament mai eficient. Astfel, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, urmat de prednison, pe cale orală, cînd începe ameliorarea situaţiei clinice. Pentru reducerea edemului cerebral, se administrează intravenos soluţii hipertone de glucoză 20%, soluţie de manitol 20% (1 g/kilocorp/zi), diuretice intravenos *(Furosemid)*. În caz de agitaţie sau convulsii, se administrează sedative *(Fenobarbital, Diazepam* sau *Clordelazin)* (vezi şi *10.7.10.)*.

Utilizarea imunoglobulinelor umane specifice anti-rujeolă ca şi a gamma-globulinelor injectabile intravenos (Gamma-Veinin), ar putea fi considerate ca tratament etiologic specific.

În ultimul timp, în comele encefalitice, se utilizează cu succes şi piracetamul (Pyramen, Nootropyl, Nootrop), pe cale intravenoasă, 1—3 g (1—3 fiole)/zi, în scopul superficializării comei, ameliorării funcţiilor asociative şi creşterii randamentului energetic al celulei nervoase.

Se tratează tulburările respiratorii, se face drenaj postural, se aspiră secreţiile bronşice, se face oxigenoterapie. Medicaţia adjuvantă vizează redresarea permeabilităţii vasculare *(Tarosin, Vitamina C)* şi administrarea de vitamine din grupul B, cu rol trofic asupra celulei nervoase (B_1, B_6, B_{12}).

Medicaţia simptomatică cuprinde antitermice şi analgezice. Se urmăreşte şi echilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică, alimentarea parenterală sau prin gavaj. De mare importanţă sînt micile îngrijiri, cu menţinerea curăţeniei tegumentelor, schimbarea la timp a lenjeriei, schimbarea poziţiei, evitarea escarelor etc.

După ieşirea din perioada acută, pentru ameliorarea funcţiilor cerebrale se poate utiliza piritinolul (Encephabol, Enerbol), pe o durată variabilă, în scopul recuperării sechelelor neurologice şi psihice.

6.2.8. PROFILAXIE

Profilaxia rujeolei se realizează prin imunizare pasivă şi prin imunizare activă.

Imunizarea pasivă se practică cu *imunoglobuline standard*, în doză de 0,4 ml/kilocorp, sau cu *imunoglobuline umane specifice anti-rujeolă*, în aceeaşi doză. Administrarea se face intramuscular.

Dacă administrarea imunoglobulinelor se face în primele 3 zile de la contactul infectant, se realizează prevenirea rujeolei ; dacă se face după 4—6 zile de la contactul infectant, efectul este numai de atenuare a bolii. Durata protecţiei prin imunoglobuline este de 3—4 săptămîni.

Imunizarea *activă* se realizează prin *vaccinarea antirujeolică*, singura metodă eficace, prin care se pot preveni epidemiile de rujeolă, cu condiția ca vaccinul antirujeolic să fie administrat în campanii masive, să cuprindă toți copiii, iar programul de imunizare activă să nu sufere întreruperi.

În prezent, *vaccinul rujeolic* utilizat conține virus rujeolic viu atenuat, derivat din tulpina Edmonston B sau din tulpina Schwartz, cultivate pe culturi de țesuturi.

Din tulpina Edmonston B, se prepară un vaccin viu atenuat, care determină la om o imunitate puternică și de durată, dar care are dezavantajul că produce reacții febrile, cu erupții, uneori similare cu rujeola naturală. Din această cauză, vaccinul preparat din tulpina Edmonston B nu se mai aplică decît în puține locuri.

Din tulpina Schwartz, s-a preparat un vaccin viu supraatenuat, un vaccin puternic imunizant, care are avantajul că produce mult mai rar reacțiile citate la primul vaccin. Vaccinarea antirujeolică cu vaccinul viu supraatenuat se face începînd de la vîrsta de 12—15 luni, printr-o singură inoculare subcutanată. Efectuarea sub vîrsta de 12 luni poate reduce șansa și gradul de imunizare, din cauza persistenței anticorpilor transmiși de la mamă. În cazurile cu risc mare (epidemii de creșă), se poate face vaccinarea antirujeolică chiar de la vîrsta de 6 luni. În aceste cazuri, însă, este obligatorie repetarea vaccinării antirujeolice la vîrsta de 15 luni. Imunizarea obținută prin vaccinul rujeolic cu virus supraatenuat este la fel de intensă și durabilă, ca și aceea obținută prin rujeola naturală. În țările în care s-a efectuat vaccinarea antirujeolică, s-a obținut scăderea considerabilă a morbidității prin rujeolă, eficacitatea vaccinului fiind de peste 95%. Administrarea în masă a vaccinului antirujeolic poate avea și unele efecte nedorite, datorate fie vaccinului, fie reactivității particulare a unora dintre copiii cărora li se aplică. În mare parte, reacțiile nedorite pot fi înlăturate prin respectarea deplină a indicațiilor și a contraindicațiilor.

Menționăm că oricare ar fi efectele nedorite ale administrării vaccinului antirujeolic, ele nu umbresc considerabila lui valoare profilactică, beneficiul fiind pe departe superior micilor riscuri.

Efectele secundare ale vaccinării antirujeolice cu virus viu supraatenuat apar într-o proporție mică. Sînt considerate efecte secundare acele reacții care apar între a 5-a și a 14-a zi de la vaccinare. Cel mai constant efect secundar este febra, care ajunge la valori cuprinse între 37,8° și 39,5°C și apare intre a 5-a și a 13-a zi de la vaccinare, cu maximum de frecvență între a 7-a și a 8-a zi. Febra a apărut într-un procent variabil între 17% și 34%, fiind mai frecventă în cazul copiilor din colectivități închise, decît al celor din mediul familial. În majoritatea cazurilor, a durat 1—3 zile, mai rar 5 zile sau peste. Trebuie diferențiată febra datorată vaccinului, de aceea provocată de infecții intercurente, posibile mai ales în colectivități. De cele mai multe ori febra este bine suportată și ușor stăpînită cu antitermice (acid acetilsalicilic, paracetamol).

Afectarea căilor respiratorii superioare (coriză, rinofaringită, tuse), semnalată în procente variind între 8% și 15%, a fost în general benignă și de scurtă durată. În aceste situații, sînt indicate dezinfectante nazofaringiene și calmante ale tusei.

Hiperemia conjunctivală a fost semnalată într-un procent mai mic de 3—10%.

Tulburările digestive pot să apară într-un procent mic (inapetență, anorexie, vărsături sau diaree de mică intensitate și de scurtă durată). În aceste situații, se impune adaptarea regimului alimentar, pînă la normalizarea scaunului. În caz de diaree prelungită, se efectuează coprocultura și, eventual, se aplică un tratament antibacterian (furazolidon, cotrimoxazol sau colistină per os).

Apariția unei erupții cu caracter morbiliform, cu durata de 48—72 de ore, a fost semnalată foarte rar, pînă la 2—3% din cazuri. Se poate considera că apariția erupției, alături de febră, de fenomene catarale respiratorii, de hiperemie conjunctivală, ar reprezenta o rujeoletă sau o rujeolă mitigată vaccinală și, în această situație, se impune internarea copilului în spital, deși se consideră că această boală vaccinală nu este contagioasă. Și în cazul apariției erupției, ca și în cazul febrei este necesară o analizare atentă a altor cauze care ar putea-o genera (infecțioase sau alergice).

Toate efectele secundare descrise mai sus sînt benigne, de scurtă durată, și nu au impietat cu nimic asupra evoluției stării copilului și nici a aplicării vaccinării în masă.

Reacții adverse. Reacțiile mai severe ale vaccinului antirujeolic cu virus viu supraatenuat reprezintă adevărate complicații apărute în special la nivelul sistemului nervos central. Toți autorii consideră complicații nervoase cele care apar de la a 6-a zi pînă la a 30-a zi de la vaccinarea cu virus antirujeolic. Incidența acestor complicații neurologice este de 1 caz la 1 milion de doze vaccinale, în cercetări făcute de mulți autori, dar mai ales de autorii americani, comparativ cu 1 caz la 1 000, în cursul rujeolei naturale.

În cadrul acestor complicații ale sistemului nervos central, după vaccinarea cu virus viu supraatenuat, au fost semnalate : convulsii, paralizii de nervi cranieni, ataxie, sindrom Guillain-Barré, sindrom Reye cu encefalopatie, encefalite grave cu comă.

În interpretarea acestor complicații neurologice, trebuie depuse eforturi pentru a se stabili dacă acestea se datoresc virusului rujeolic din vaccin sau asocierii cu alte virusuri cu potențial neurotrop sau dacă nu au survenit alte mecanisme, pe un teren cu o receptivitate particulară.

O altă problemă, de importanță capitală, o reprezintă eventuala incriminare a vaccinului antirujeolic viu supraatenuat în determinarea panencefalitei sclerozante subacute (PESS), supraatenuarea acestui virus putîndu-i conferi apropierea de situația unui virus cu acțiune lentă.

Este cunoscut că în ultimii 10 ani, au fost aduse dovezi convingătoare că virusul rujeolic (o anumită variantă sau un virus asemănător) ar juca un rol important în fiziopatologia PESS, caracterizată prin deteriorare mintală progresivă, mioclonii, convulsii, cu evoluție către comă și deces.

S-a acreditat ideea că, pe lîngă rujeola naturală, și vaccinarea antirujeolică ar putea determina apariția PESS.

Un studiu longitudinal, pe o perioadă de 15 ani în S.U.A., pe 350 de cazuri de PESS, înainte și după aplicarea vaccinului antirujeolic, a putut aduce în bună măsură unele lămuriri în această problemă. Astfel, acest studiu a dovedit că, după rujeolă naturală, PESS poate să apară în 5,2 pînă la 9,7 cazuri la 1 milion de îmbolnăviri, la o vîrstă medie a copilului de 9,5 ani, la aprox. 7 ani după rujeola naturală. Aceeași cercetare a demonstrat că PESS apare într-o proporție de 0,48 pînă la 1,13 cazuri la 1 milion de doze de vaccin, după aprox. 3,3 ani în medie de la vaccinarea cu virus viu supraatenuat. Rezultă că incidența PESS la copii vaccinați antirujeolic este de 10—20 ori mai mică decît la copii care au făcut rujeolă naturală, dar că ea apare la o perioadă mai scurtă de timp de la vaccinare. O dovadă a realității acestei cercetări este faptul că, în ultimii ani, în S.U.A., odată cu scăderea incidenței rujeolei naturale, a scăzut și numărul cazurilor de PESS. Vaccinul antirujeolic viu supraatenuat, reduce deosebit de mult numărul cazurilor de rujeolă naturală și, prin aceasta, reduce și frecvența PESS.

Se poate afirma că riscul de 1 caz de complicație neurologică la 1 milion de doze vaccinale reprezintă un risc prezent și în alte vaccinări cu virusuri vii atenuate, cum ar fi vaccinul antipoliomielitic, unde există în aceeași proporție pericolul apariției poliomielitei determinate de vaccin.

Oricum, beneficiul aplicării vaccinării antirujeolice cu virus viu supraatenuat este incomensurabil de mare, în raport cu riscurile, dintre care o bună parte pot fi reduse prin aplicarea vaccinării în cele mai bune condiții.

BIBLIOGRAFIE

CAJAL N. și colab. — Profilaxia specifică a rujeolei în România, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1969, 20, 275.

CHO CH. T. — Panencefalita consecutivă veccinării antirujeolice, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 224, 9, 1 299.

DIETZSCH J. și colab. — Komplikationen nach Masern Schutzimfung, *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1976, 31, 52, 2 489—2 499.

DUFLD-GRANJOU. IRIAN R. — La vaccination contre la roujeole, *Lyon méd.*, 1968, 11, 3, 44.

ENDERS J. și colab. — Studies on Attenuated Measles Virus-Vaccin, *New Engl. J. Med.*, 960, 263, 153.

FODEEVA L. — Rujeola, Moscova, 1963.

FULTON R. — Immunofluorescence in diagnostic of measles, *J. Pediat.*, 1975, 86, 17.

GAVRETA și colab. — Aspecte clinice și terapeutice în rujeolă, *Microbiologia (Buc.)*, 1973, p. 339.

GROSE C., SPIGLAND I. — Guillain Barré Syndrome following adm. of live measles vaccine, *Amer. J. Med.*, 1976, 60, 441.

YAEGER A. S. și colab. — Measles immunisation, *J. Amer. med. Ass.*, 1977, 237, 347.

KRUGMANN S. — Present status of measles and rubella immunisation in the United States : A medical progress, *J. Pediat.*, 1977, 90, 1, 1.

KRUGMAN S., KATZ S. — Infections diseases of children, ediția a VII-a, Mosby Co., Londra, 1981.

LANDRIGAN P., WITTE J. — Neurologic disorders following live measles-virus vaccination. *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 223, 13.

MORLEY D. — Severe measles in the tropics, *Brit. med. J.*, 1969, 1, 297.

MĂGUREANU E., FELLER H. — Contribuții la studiul evoluției rujeolei în România, *Arch. roum. Path. exp.*, 1965, 24, 959.

OPTZ H. și SCHUND H. — Handbuch der Kinderheilkunde Infektionskrankheiten, Springer Verlag Berlin, 1963.

PAMPIGLIONE G. și colab. — Transient cerebral changes after vaccination againts measles, *Lancet*, 1971, 3 iulie 5.

PAMPIGLIONE G. — The prodromal phase of Measles, *Brit. med. J.*, 1964, 2, 1 296.

SUCIU D. — Contribuții la epidemiologia și profilaxia rujeolei, Teză de doctorat, I.M.F.-București, 1976.

SEUDRA-DIJON M. — À propos de la vaccination contre la roujeole, *Le Pédiatrie*, 1970, 31 iunie.

TAINDEL CL., PREDESCU I. — Efecte secundare și reacții adverse ale vaccinării antirujeolice cu virus viu atenuat, *Viața med.*, 1979, 10, 463—465.

SCHWARTZ A., ANDERDON P. — Imunisation against measles. *Ann. Paediat.*, 1964, 202, 241.

TAINDEL CL., PREDESCU I., COTARCEA SOFIA, DRĂGAN MADELENA, BRĂILOIU MARIA — Cercetări privind etiologia, clinica și terapia actuală a encefalitelor acute la copil, *Viața med.*, 1982.

TOPCIU VL., ARION R. și colab. — Valeur comparative de trois vaccins antirougéoleux a virus vivant, attenué, *Arch. roum. Path. exp.*, 1971, 50, 1, 119.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

VOICULESCU M. și colab. — Pneumonia interstițială în rujeolă, *Stud. și cercet. Pediat.*, 1955, 2, 181.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ediția a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

VOICULESCU M. (sub redacție) — Boli infecțioase, Ed. didactică și pedagogică, București, 1980.

* * * — *Morbidity and Mortality Weekly Raport* — Measles Encefalitis, 1981, p. 362.

* * * — Editorial — Imunizarea antirujeolică, *J. Pediat.*, 1979, 94, 6, 1 019—1 020.

* * * — Measles prevention, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1978, noiembrie 27, 4.

* * * — Subacute sclerosing panencephalitis and measles. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1977, 26, 38, 309.

* * * — Measles surveillance. Centre for disease control, 1977, iulie.

6.3. RUBEOLA

Conf. dr. Cl. TAINDEL

Rubeola, boală acută infecțioasă, transmisibilă pe cale aerogenă, de etiologie virală, este caracterizată prin semne minore respiratorii, adenopatii generalizate, predominant retroauricular, suboccipital și cervical, febră inconstantă, erupție maculoasă pasageră (2—3 zile), modificări sanguine și evoluție benignă.

Rubeola congenitală a fost identificată ca entitate clinică din 1941, cînd s-a demonstrat importanța rubeolei în determinarea de malformații congenitale la făt, atunci cînd gravida face rubeola (manifestă clinic sau formă inaparentă) în primul trimestru de sarcină.

6.3.1. ETIOLOGIE

Virusul rubeolic este un virus relativ mare ; de obicei este sferic, constituit dintr-un nucleu central de 30 nm diametru, cu un înveliş de 60—70 nm dimensiune. Nucleul central conţine ARN. Este clasificat în familia *togaviridae,* împreună cu arbovirusurile. Nu există variaţii antigenice, dar se pare că teratogenitatea diferitelor tulpini variază de la tulpină la tulpină.

Virusul rubeolic poate fi cultivat pe *culturi de ţesuturi* (rinichi de maimuţă verde africană, rinichi de embrion de bovine, rinichi de cobai, amnios uman şi rinichi de embrion uman). Produce efect citopatic numai pe culturi pe rinichi de iepure, cornee de iepure şi de hamster.

Izolarea virusului rubeolic, în rubeola dobîndită aerogen, se poate face din lichidul de spălătură nazofaringiană sau din sînge, cu 2—3 zile înainte de apariţia erupţiei şi pînă la 4—5 zile după erupţie.

În rubeola congenitală, virusul rubeolic poate fi izolat din materialul placentar, la feţii eliminaţi, şi din secreţia nazală, din sînge, din urină şi din materii fecale, la copiii cu malformaţii congenitale. Izolarea virusului rubeolic este posibilă săptămîni şi luni (chiar 18 luni) după naştere, dovedind astfel persistenţa îndelungată a virusului rubeolic, la aceşti copii cu rubeolă congenitală, ceea ce dă posibilitatea transmiterii rubeolei la persoanele receptive din jur.

6.3.2. EPIDEMIOLOGIE

Rubeola este o boală de răspîndire universală, care apare *sporadic* sau în *epidemii.* Epidemii localizate apar la intervale neregulate, în contrast cu precisa periodicitate a epidemiilor de rujeolă. Înainte de introducerea vaccinării antirubeolice, epidemii mari apăreau la intervale de 6—9 ani. De obicei, epidemiile de rubeolă apar iarna şi primăvara, în zona temperată, cu predominanţă în lunile de primăvară.

Rubeola nefiind o boală declarabilă, nu se cunoaşte exact *morbiditatea,* mai ales că 30—50% din cazuri evoluează sub formă de infecţii subclinice. Copiii încep să fie infectaţi de rubeolă după vîrsta de 6 luni, cînd încetează imunitatea transplacentară, dar la vîrsta mică copiii fac foarte rar rubeolă. De asemenea, rubeola apare rar la copilul preşcolar. Incidenţa bolii creşte la copilul mai mare şi la adolescenţi. Prin studii serologice, s-a dovedit că 90% din persoanele adulte au făcut rubeolă, clinic manifestă sau subclinică. O cercetare făcută în Anglia a arătat că 33%, la vîrsta de 5 ani, şi 83%, la vîrsta de 12—20 ani, posedau anticorpi antirubeolici.

După introducerea vaccinării antirubeolice, în 1969, s-a observat că rubeola apare mai ales la vîrsta adolescenţei, peste 15 ani.

Riscul de rubeolă congenitală este maxim (20—60%), atunci cînd gravida face infecţia rubeolică în primul trimestru de sarcină. Pentru prima lună de sarcină, riscul este cel mai mare de 50—60% ; acesta scade la 30% pentru luna a doua şi la 20% pentru luna a 3-a. Pericolul rubeolei congenitale persistă însă şi după primul trimestru de sarcină, dar la un procent mult mai redus.

Riscul de rubeolă congenitală apare destul de variat de la statistică la statistică. Probabil că diferenţele se explică atît prin durata de observaţie a feţilor născuţi din gravide, care au făcut rubeolă, precum şi prin diferenţa de virulenţă a tulpinilor de virus rubeolic. Astfel, tulpinile de virus rubeolic din Japonia sînt mai puţin teratogene, faţă de tulpina care a determinat marea epidemie din 1964—1965 în S.U.A., care a fost extrem de teratogenă.

Incidenţa rubeolei congenitale a putut fi stabilită atît prin izolarea virusului rubeolic de la copii născuţi cu malformaţii congenitale şi de la feţii eliminaţi în cursul rubeolei materne, cît şi prin studii serologice la copii viabili cu rubeolă congenitală.

Contagiozitatea rubeolei este apreciabilă, mai mare decît a scarlatinei, dar mai mică decît a rujeolei. Perioada de contagiune este de 4—7 zile, înainte de erupţie, şi de 6—7 zile, după erupţie.

Izvorul de infecţie cuprinde bolnavii cu rubeolă manifestă clinic, cei cu infecţie inaparentă şi copiii cu rubeolă congenitală, care elimină mult timp virusul prin secreţiile nazofaringiene, prin urină şi prin fecale.

Modul de transmitere, în infecţia aerogenă, este prin picături Flügge. În rubeola congenitală, calea de transmitere este transplacentară, de la mamă la făt.

Receptivitatea faţă de virusul rubeolic este generală. Vîrsta cea mai receptivă este între 2 şi 10 ani cu maximum între 4 şi 6 ani. Receptivitatea scade cu vîrsta.

Imunitatea conferită de boală este solidă şi de lungă durată, fiind asigurată de anticorpii serici neutralizanţi, fixatori de complement şi hemaglutinoinhibanţi (IgM şi IgG), dar şi prin sistemul IgA secretor de la nivelul mucoaselor căilor respiratorii. La adulţi, anticorpii specifici se constată în proporţie de 80—90%.

6.3.3. PATOGENIE

În *rubeola postnatală (dobîndită pe cale aerogenă)*, virusul rubeolic pătrunde pe cale nazofaringiană şi diseminează în organism, producînd o *viremie*, cu 7 zile înainte de apariţia erupţiei. După viremie, virusul produce o reacţie constantă din partea *ganglionilor limfatici*, care îşi măresc volumul, prin stimularea formării leucocitelor tinere şi a plasmocitelor, dovedind astfel tropismul în principal limfatic. Unii autori consideră erupţia ca o manifestare imunologică, determinată de complexul virus + anticorpi.

În *rubeola congenitală*, viremia la mame este prezentă cu mai multe zile înainte de apariţia erupţiei. *Viremia maternă* poate fi urmată de infecţia placentei şi ulterior de *viremie fetală*, conducînd la o infecţie diseminată a fătului şi cuprinderea mai multor organe fetale. Momentul viremiei este elementul crucial în patogenia rubeolei congenitale. Infectarea fătului, în primele săptămîni şi luni de sarcină, poate duce uşor la o *infecţie cronică* şi persistentă a fătului. După 4 luni de gestaţie, fătul nu mai este susceptibil de a face o infecţie cronică, caracteristică săptămînilor între a 8-a şi a 12-a de gestaţie.

Patogenia embriopatiei rubeolice nu este încă în întregime lămurită. Virusul rubeolic acționează probabil asupra mitozelor celulare, inhibînd multiplicarea celulară și perturbînd astfel organogeneza. Intervin în acest proces și leziuni cromozomiale, necroze tisulare produse de virus. Probabil că și irigația sanguină insuficientă, prin vasculopatia generată de virus, influențează și ea dezvoltarea organelor. Histopatologic, în rubeola congenitală s-au evidențiat organe hipoplazice, cu un număr sub normal de celule. În concluzie, embriopatia rubeolică este determinată de inhibarea multiplicării celulelor, precum și de infecția cronică persistentă în perioada organogenezei.

Răspunsul imunologic în rubeola congenitală diferă radical de acela din rubeola postnatală (dobîndită aerogen). Cele mai importante diferențe se referă la modul de excreție a virusului și la răspunsul imun. În rubeola dobîndită aerogen, excreția virusului este foarte trecătoare, persistînd rar pînă la 2—3 săptămîni ; în rubeola congenitală, eliminarea virusului rubeolic persistă îndelungat după naștere (chiar 18 luni).

Serul sanguin în rubeola congenitală conține anticorpi specifici IgM, produși în mod activ, și anticorpi IgG transmiși pasiv de la mamă. După cîteva luni, anticorpii IgG trecuți transplacentar nu mai sînt prezenți, în timp ce anticorpii IgM produși în mod activ ajung la titruri ridicate. La sfîrșitul primului an de viață, anticorpii IgM, produși în mod activ de copil, reprezintă anticorpii antirubeolici dominanți. În această situație, evidențierea în serul copilului a anticorpilor specifici IgM reprezintă un argument pentru diagnosticul de rubeolă congenitală.

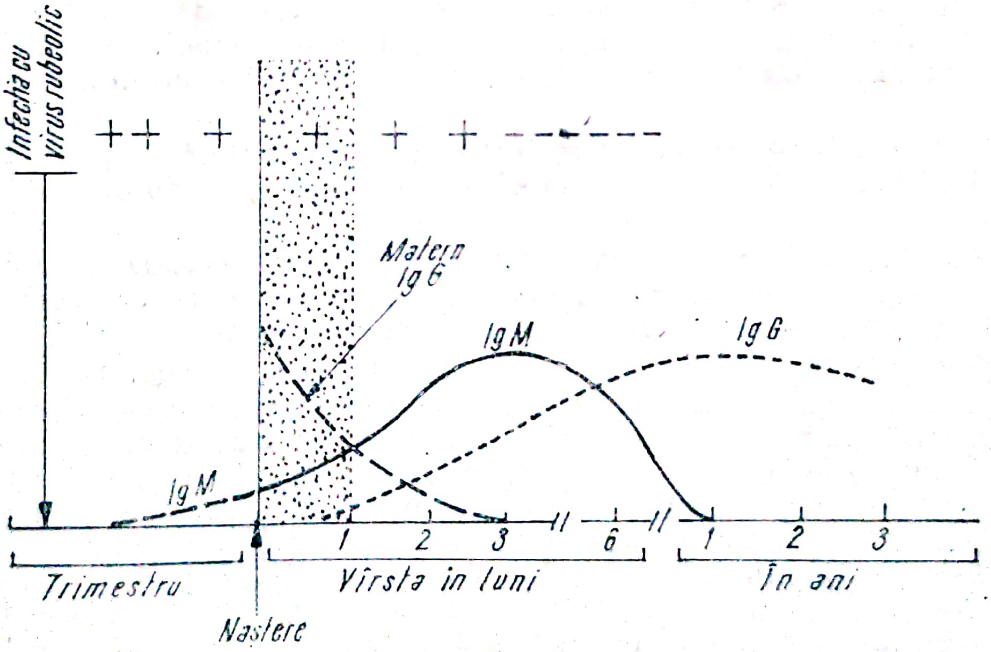


Fig. 6.5. — *Rubeola.* Evoluția naturală a rubeolei congenitale.

Datele prezentate mai sus arată că nou-născuții cu rubeolă congenitală prezintă titruri înalte de anticorpi neutralizanți, ceea ce dovedește o competență imunologică a fătului uman pentru virusul rubeolic. Prezența acestor anticorpi, concomitent cu infecția virală activă, sugerează un deficit în mecanismul imun, care ar trebui să ducă la suprimarea infecției, ca în orice boală infecțioasă ciclică. Acest aspect imunologic paradoxal se interpretează ca și cum organismul copilului nu ar putea să se debaraseze de virus, cu toată dezvoltarea sistemului său imunitar.

6.3.4. TABLOU CLINIC

Rubeola postnatală *(dobîndită aerogen). Incubația* este de 16—18 zile (extreme : 14—21 zile).

Perioada de invazie (preeruptivă), de cele mai multe ori, lipsește la copil, primul semn de boală fiind erupția. La adolescent, perioada de invazie durează 2—4 zile, fiind caracterizată printr-o ușoară ridicare a temperaturii, cefalee, indispoziție, anorexie, ușoară conjunctivită, coriză, dureri la deglutiție, tuse, uneori ușoară splenomegalie și mai ales *tumefierea ganglionilor limfatici,* care apare cu 7 zile înainte de apariția erupției. Adenopatia este generalizată, dominînd cel mai frecvent la ganglionii suboccipitali, retroauriculari și cervicali. Tumefierea ganglionilor și sensibilitatea lor este maximă în prima zi de erupție. Dimensiunea ganglionilor variază de la mărimea unui bob de mazăre pînă la aceea a unei alune, cu o consistență crescută. Nu supurează niciodată. Sensibilitatea ganglionilor scade odată cu apariția erupției. Tumefacția lor persistă însă multă vreme, uneori chiar 3—6 săptămîni, constituind de multe ori primul și ultimul semn al rubeolei.

S-a descris și un enantem, constituit din pete roșii pe mucoasa palatului moale, dar fără valoarea diagnostică a semnului Koplik în rujeolă.

Adenopatia suboccipitală, retroauriculară și cervicală nu este un semn patognomonic pentru rubeolă, deoarece se poate constata și în rujeolă, varicelă, adenoviroze, mononucleoză infecțioasă.

Perioada de stare (eruptivă). Erupția din rubeolă este constituită din pete de culoare roz, rotunde sau ovale, care apar mai întîi pe față și apoi cuprind rapid ceafa, membrele și trunchiul. La sfîrșitul primei zile, întregul corp este acoperit cu macule discrete, roz-roșietice, care lasă între ele tegumente de aspect normal. În a 2-a zi, elementele eruptive de pe trunchi pot conflua, iar elementele de pe membre rămîn discrete. La sfîrșitul celei de-a 3-a zi, erupția dispare. Dacă erupția a fost intensă, poate să apară o descuamare fină. Erupția durează 3—5 zile, iar uneori numai o singură zi. Petele dispar de obicei fără urmă. Numai erupțiile întinse pot lăsa, trecător, o ușoară culoare brună.

Enantemul este reprezentat de cîteva elemente purpurice pe luetă și mucoasa vălului palatin, pe un fond moderat eritematos al mucoasei.

Febra este inconstantă, poate lipsi sau poate fi ușor crescută. Rareori, febra persistă după apariția erupției.

Tumefacția ganglionilor limfatici persistă cu aceleași caractere, ca în perioada de invazie. De asemenea, pot să apară mialgii, artralgii, parestezii și elemente de purpură cutanată.

Perioada de convalescență este caracterizată prin afebrilitate, dispariția exantemului, dar cu persistența adenopatiilor.

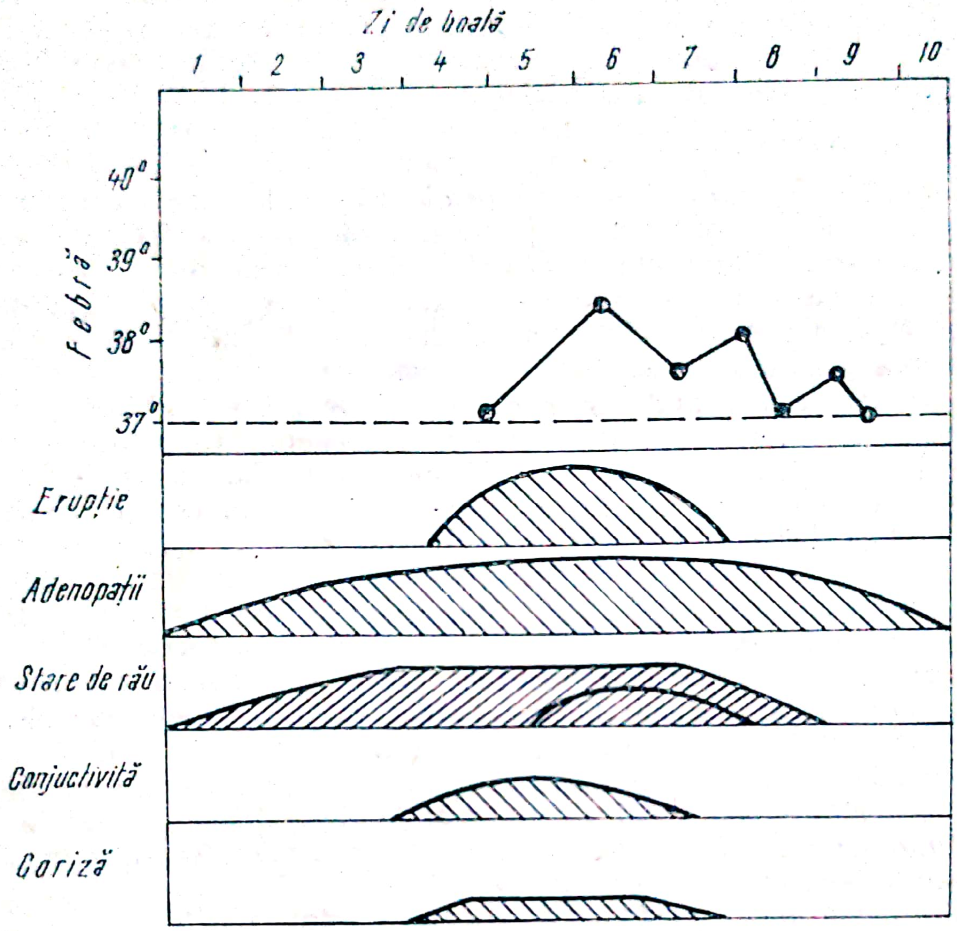


Fig. 6.6. — *Rubeola.* Elemente clinice.

Forme clinice. La copil, rubeola prezintă forme ușoare, uneori cu absența erupției. *Rubeola fără erupție,* împreună cu numeroase infecții subclinice, decelabile serologic sau prin hemogramă, formează 30—50% din totalul cazurilor de rubeolă. S-au descris și *forme cu erupție scarlatiniformă* sau cu *exantem miliariform.*

Rubeola congenitală. Aceasta este caracterizată prin : *întîrziere în dezvoltarea intrauterină, cataractă, microcefalie, surditate, boală congenitală de* cord și *întîrziere psihică.*

Consecințele infecției rubeolice în timpul gravidității sînt foarte variabile și imprevizibile. Practic, orice organ poate fi afectat singur sau pot fi afectate mai multe organe ; de asemenea, afectarea poate fi tranzitorie sau progresivă și permanentă.

Infecția rubeolică intrauterină poate fi urmată de :

— avort spontan al fătului infectat ;

— naștere de făt mort ;

— nașterea unui făt viu, cu una sau mai multe malformații ;
— nașterea unui copil normal.

Manifestări neonatale, în primele săptămîni de viață : dezvoltare subponderală, purpură trombocitopenică, cu erupție fugace, în asociere sau nu cu alte leziuni (hepatosplenomegalie, anemie hemolitică, leziuni osoase cu rarefierea metafizelor, bombarea fontanelei anterioare, cu sau fără pleiocitoză în L.C.R.). Aceste perturbări pot fi concomitente cu leziuni cardiace, auditive, oculare și ale sitemului nervos central. caracteristice rubeolei congenitale.

Leziuni oculare :

Cataracta unilaterală sau *bilaterală* este o leziune clasică rubeolei congenitale. Clinic, apare ca o opacitate albă, perlată, frecvent asociată cu microftalmie. Cataracta poate fi uneori prea mică, pentru a fi vizibilă la naștere la examinarea uzuală, dar un examen oftalmologic o poate depista precoce. Cataracta apare atunci cînd rubeola afectează gravida în săptămîna a 3-a sau a 4-a de sarcină.

Glaucomul apare mai rar, fiind destul de greu de diferențiat clinic de glaucomul infantil ereditar. Poate fi prezent la naștere sau poate să apară în perioada neonatală. Corneea este lărgită și întunecată ; camera anterioară este profundă. Tensiunea oculară este crescută.

Retinopatia este cea mai obișnuită manifestare oculară a rubeolei congenitale. Este caracterizată printr-o discretă pigmentație, neagră ca o pată, variabilă ca localizare și mărime. Reticulopatia nu afectează acuitatea vizuală, dacă leziunea nu afectează aria maculară.

Leziuni auditive. Surditatea poate fi singura manifestare a rubeolei congenitale. Poate fi unilaterală, dar de obicei este bilaterală. Este provocată de dezvoltarea necorespunzătoare și de modificarea degenerativă la nivelul cochleii. Pierderea auzului poate fi severă, dar gradul de severitate poate varia, cele mai benigne fiind decelabile numai prin audiometrie. Surditatea survine cînd rubeola afectează gravida în a 2-a sau a 3-a săptămînă de sarcină.

Malformațiile cardiovasculare sînt foarte frecvente. Ele pot fi singura manifestare a malformației produse de infecția rubeolică sau se pot asocia cu alte malformații la alte organe. Cele mai frecvente defecte cardiace sînt : *persistența canalului arterial, defectul septal ventricular, stenoza aortică, coarctația de aortă, stenoza arterei pulmonare, hipoplazia unor artere, necroza miocardică.* Malformațiile cardiace survin cînd rubeola apare în a 8-a, în a 9-a sau în a 10-a săptămînă de sarcină.

Afectarea sistemului nervos central. Retardul psihomotor este o manifestare frecventă a rubeolei congenitale.

Microcefalia este de asemenea frecventă.

Meningita este caracterizată prin pleiocitoză, albuminorahie crescută și prezența virusului rubeolic în L.C.R.

Encefalita acută, tetrapareza spastică, întîrzierea mintală sînt alte manifestări ale rubeolei congenitale la nivelul sistemului nervos central.

Panencefalita progresivă, produsă de virusul rubeolic, a fost descrisă de curînd, cu deteriorare neurologică progresivă, spasticitate, ataxie, deteriorare intelectuală, convulsii și cu evoluție fatală. Creșterea anticorpilor antirubeolici în ser și L.C.R., izolarea virusului din L.C.R., precum și leziunile histologice apropie acest sindrom de PESS, descrisă la infecția rujeolică (vezi *6.2.4.* și *10.8.2.2.*).

Alte manifestări: digestive (hepatită sau hepatomegalie, atrezie intestinală, pancreatită); *genitourinare* (nefrită interstițială, hipospadias, criptorhidie, anomalii renale); *sanguine* (purpură trombocitopenică, splenomegalie, anemie hemolitică sau hipoplastică); *osoase* și *musculare* (osteoporoză, hipoplazie de mandibulă, anomalii dentare, miozită); *cutanate* (anomalii dermatoglifice, dermită seboreică); *metabolice* și *endocrine* (diabet zaharat, tulburări tiroidiene, pubertate precoce).

6.3.5. COMPLICAȚII

Rubeola postnatală este foarte rar urmată de complicații.

Artrita rubeolică, mai frecventă decît se pare, apare mai ales cînd erupția pălește în a 2-a sau a 3-a zi de boală. De obicei, sînt cuprinse una sau mai multe articulații mai mari sau mai mici. Prinderea articulației poate fi însoțită de o reluare a febrei, cu dureri articulare și tumefacții discrete. Artrita cedează în mod obișnuit spontan în 5—10 zile. În general, artrita apare mai rar la copii și mai frecvent la tineri și adulți. Într-o recentă epidemie din Bermude, artrita a fost prezentă în 25$^0/_0$ din cazuri, sub vîrsta de 11 ani, și în 52$^0/_0$ din cazuri, peste vîrsta de 11 ani.

Encefalita rubeolică apare foarte rar (mult mai rar decît encefalita rujeolică sau variceloasă), incidența ei fiind de 1 la 6 000 de cazuri sau și mai rară. Manifestările clinice sînt similare celorlalte encefalite intra- sau postinfecțioase. Evoluția cea mai frecventă este vindecarea clinică, fără sechele. Modificările EEG sînt prezente și persistente (vezi și *10.7.8.*).

Panencefalita rubeolică progresivă cronică (vezi și *10.8.2.3.*) prezintă în ser și în L.C.R. titruri înalte de anticorpi antirubeolici.

Purpura apare, de asemenea, foarte rar. Dacă numărul de trombocite este redus, pot să apară manifestări hemoragice cutanate, epistaxis, hematurii sau hemoragii digestive. În general, în 2 săptămîni, numărul trombocitelor revine la normal.

6.3.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. În *rubeola postnatală (dobîndită aerogen)*, se stabilește pe *date epidemiologice, clinice* și *de laborator*. Datele epidemiologice sînt valoroase în epidemii. Datele clinice sînt valoroase, dar singure pot conduce la erori de diagnostic, din cauza asemănării erupției de rubeolă cu erupții de alte etiologii.

Leucograma arată leucopenie cu neutropenie, limfocitoză și plasmocitoză. În formula leucocitară, apar limfocite degenerate, uneori cu ataxie, deteriorare intelectuală, convulsii și cu evoluție fatală. Creșterea anticorpilor antirubeolici în ser și L.C.R., izolarea virusului din L.C.R., precum și leziunile histologice apropie acest sindrom de PESS, descrisă la infecția rujeolică (vezi *6.2.4.* și *10.8.2.2.*).

Alte manifestări : digestive (hepatită sau hepatomegalie, atrezie intestinală, pancreatită) ; *genitourinare* (nefrită interstițială, hipospadias, criptorhidie, anomalii renale) ; *sanguine* (purpură trombocitopenică, splenomegalie, anemie hemolitică sau hipoplastică) ; *osoase* și *musculare* (osteoporoză, hipoplazie de mandibulă, anomalii dentare, miozită) ; *cutanate* (anomalii dermatoglifice, dermită seboreică) ; *metabolice* și *endocrine* (diabet zaharat, tulburări tiroidiene, pubertate precoce).

6.3.5. COMPLICAȚII

Rubeola postnatală este foarte rar urmată de complicații.

Artrita rubeolică, mai frecventă decît se pare, apare mai ales cînd erupția pălește în a 2-a sau a 3-a zi de boală. De obicei, sînt cuprinse una sau mai multe articulații mai mari sau mai mici. Prinderea articulației poate fi însoțită de o reluare a febrei, cu dureri articulare și tumefacții discrete. Artrita cedează în mod obișnuit spontan în 5—10 zile. În general, artrita apare mai rar la copii și mai frecvent la tineri și adulți. Într-o recentă epidemie din Bermude, artrita a fost prezentă în 25% din cazuri, sub vîrsta de 11 ani, și în 52% din cazuri, peste vîrsta de 11 ani.

Encefalita rubeolică apare foarte rar (mult mai rar decît encefalita rujeolică sau variceloasă), incidența ei fiind de 1 la 6 000 de cazuri sau și mai rară. Manifestările clinice sînt similare celorlalte encefalite intra- sau postinfecțioase. Evoluția cea mai frecventă este vindecarea clinică, fără sechele. Modificările EEG sînt prezente și persistente (vezi și *10.7.8.*).

Panencefalita rubeolică progresivă cronică (vezi și *10.8.2.3.*) prezintă în ser și în L.C.R. titruri înalte de anticorpi antirubeolici.

Purpura apare, de asemenea, foarte rar. Dacă numărul de trombocite este redus, pot să apară manifestări hemoragice cutanate, epistaxis, hematurii sau hemoragii digestive. În general, în 2 săptămîni, numărul trombocitelor revine la normal.

6.3.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. În *rubeola postnatală (dobîndită aerogen),* se stabilește pe *date epidemiologice, clinice* și *de laborator.* Datele epidemiologice sînt valoroase în epidemii. Datele clinice sînt valoroase, dar singure pot conduce la erori de diagnostic, din cauza asemănării erupției de rubeolă cu erupții de alte etiologii.

Leucograma arată leucopenie cu neutropenie, limfocitoză și plasmocitoză. În formula leucocitară, apar limfocite degenerate, uneori cu nucleu excentric, cu vacuole și granulații azurofile în citoplasmă (virocite). Aceste modificări persistă 5—6 săptămîni.

Examenele virusologice și serologice asigură diagnosticul de certitudine.

Izolarea virusului rubeolic se poate face din faringe, cu 7 zile înainte de apariția erupției și pînă la 14 zile după apariția erupției, dar metoda are aplicare restrînsă.

Examenul serologic reprezintă o metodă specifică de diagnostic. Sînt necesare 2 probe de ser, una cît mai aproape de debut și a 2-a după 2—4 săptămîni. Se cercetează în aceste seruri : anticorpii hemaglutinoinhibanți, anticorpii fixatori de complement, anticorpii neutralizanți. Toți anticorpii sînt decelabili în ser în a 3-a zi a erupției și ajung la maximum după 1 lună. Anticorpii fixatori de complement persistă scurt timp după infecție, putînd fi decelați în ser numai cîteva luni pînă la un an. Anticorpii hemaglutinoinhibanți și neutralizanți persistă toată viața. Creșterea titrului de 4 ori între cele 2 probe de ser indică o infecție recentă.

Pentru diagnosticul unei infecții recente, determinarea anticorpilor specifici IgM are o importanță deosebită, deoarece apar precoce și persistă pînă la 10 săptămîni după infecție, în timp ce anticorpii IgG apar mai tîrziu și persistă mult timp.

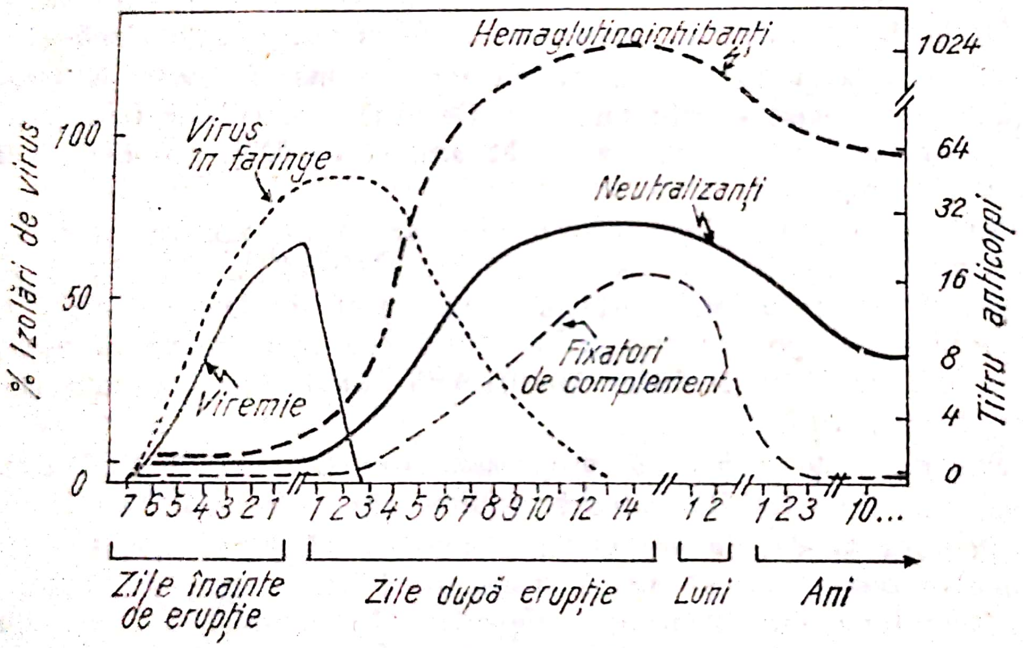


Fig. 6.7. — *Rubeola.* Excreția virusului și răspunsul în anticorpi.

În *rubeola congenitală*, diagnosticul poate fi suspectat, atunci cînd mama a avut rubeolă sau un contact de rubeolă în primele luni de sarcină și în prezența uneia sau mai multora dintre manifestările clinice de rubeolă congenitală, amintite mai sus. Confirmarea diagnosticului se face prin *izolarea virusului* și *reacții serologice*.

Virusul rubeolic poate fi cultivat din secrețiile faringiene, urină, L.C.R. Persistența virusului rubeolic este îndelungată la copiii cu rubeolă congenitală, uneori pînă la 18 luni. Astfel, pînă la vîrsta de 1 lună, virusul poate fi izolat în 84% din cazuri ; la vîrsta de 1—4 luni, în 62% ; la vîrsta de 5—8 luni, în 33% din cazuri ; la 1 an, în 11% ; la vîrsta de 2 ani, în 3% din cazuri. Copiii disgammaglobulinemici pot răspîndi virusul și pentru o perioadă mai lungă. Viremia la copil este foarte rară și, în consecință, virusul nu poate fi izolat din sînge, dar este prezent la copiii cu mari tulburări imunologice.

În serul nou-născuților cu rubeolă congenitală, se evidențiază anticorpi de tip IgM, dobîndiți în mod activ, ca rezultat al infecției intrauterine și deci cu semnificație pentru diagnosticul de rubeolă congenitală (vezi și *6.3.3.*).

Diagnostic diferențial. În *rubeola postnatală,* este asemănător cu cel descris la rujeolă (vezi *6.2.5.*).

În *rubeola congenitală,* diagnosticul diferențial se face cu : infecția cu virus citomegalic, toxoplasmoza congenitală, sifilisul congenital. Toate acestea prezintă, ca și rubeola congenitală, purpură trombocitopenică, icter, hepatosplenomegalie și leziuni osoase. Infecția cu virus herpes simples poate prezenta, de asemenea, aceleași leziuni, mai puțin leziunile osoase.

Diagnosticul de rubeolă congenitală poate fi lămurit, în aceste cazuri, prin prezența de regulă a cataractei, a glaucomului, prin persistența canalului arterial, precum și prin prezența în antecedentele materne a rubeolei. Diagnosticul este tranșat prin teste de laborator specifice.

6.3.7. PROGNOSTIC

Rubeola postnatală *(dobîndită aerogen)* are aproape întotdeauna un *prognostic foarte bun,* fiind una din cele mai benigne boli infecțioase. Complicațiile, care apar extrem de rar, encefalita și purpura trombocitopenică pot întuneca prognosticul.

Rubeola congenitală constituie o problemă gravă, prin anomaliile congenitale multiple și invalidante.

Purpura trombocitopenică prezintă un prognostic defavorabil. Mortalitatea ajunge, în general, în această situație la 35% după primul an de viață, avînd cauză dominantă septicemia sau insuficiența cardiacă.

În absența purpurei trombocitopenice, *mortalitatea,* în rubeola congenitală, ajunge la 10%, decesul survenind în primele 6 luni de viață.

Prognosticul copiilor cu defecte minore, este foarte bun.

6.3.8. TRATAMENT

Rubeola postnatală este o boală infecțioasă benignă, care se tratează la domiciliu, cu o izolare de 5 zile de la debutul erupției timp în care copilul mai este contagios.

Dieta este ușoară, dar hrănitoare.

Nu există un tratament specific. Tratamentul simptomatic constă din combaterea febrei, a durerilor articulare și a cefaleei, folosindu-se în special acidul acetilsalicilic.

Encefalita rubeolică se tratează la fel ca encefalita rujeolică (vezi 6 2.7.). *Artrita rubeolică* se tratează cu acid acetilsalicilic. *Purpura trombocitopenică*, în formele severe, impune transfuzii de trombocite sau/și corticoterapie.

6.3.9. PROFILAXIE

Rubeola postnatală (dobîndită aerogen) este o boală ușoară, cu evoluție favorabilă aproape de regulă. Măsuri preventive sînt necesare numai în *rubeola congenitală*. Pentru atingerea acestui scop se utilizează de obicei proceduri de imunizare activă sau pasivă.

Profilaxia specifică pasivă, cu gammaglobuline standard sau cu imunoglobuline umane specifice anti-rubeolă, a fost controversată mult timp. Datele actuale arată că imunoglobulinele pot atenua sau suprima manifestările clinice ale rubeolei, fără a preveni viremia, iar excreția de virus din faringe poate fi scurtată sau micșorată. Deci, imunoglobulinele nu previn rubeola congenitală, deși pot scădea riscul acestei boli. Din această cauză, este greu de justificat utilizarea de rutină a profilaxiei pasive la gravidele contacte și receptive la rubeolă în primele luni de sarcină. Numai la gravide aflate în această situație și care nu acceptă întreruperea sarcinii, utilizarea imunoglobulinelor umane specifice anti-rubeolă poate fi justificată. Administrarea acestor imunoglobuline trebuie făcută cît mai curînd după contact (în primele 24 de ore), în doză de 20 ml intramuscular. Dacă se poate efectua titrarea anticorpilor antirubeolici hemaglutinoinhibanți (reacția HAI), în situația gravidelor contacte de rubeolă, se recoltează cît mai devreme posibil după expunere o probă de sînge și se face reacția HAI. Dacă anticorpii antirubeolici sînt prezenți, atunci gravida poate fi asigurată că nu există risc de infecție. Dacă nu se evidențiază anticorpi antirubeolici, la această primă titrare, se administrează imunoglobuline umane specifice anti-rubeolă și se recoltează o nouă probă de sînge după 4 săptămîni. Dacă la cea de-a 2-a probă (reacția HAI), titrul anticorpilor antirubeolici este de cel puțin 4 ori mai mare, aceasta indică o infecție rubeolică la mamă, iar lipsa de apariție a anticorpilor indică absența infecției.

Profilaxia activă se realizează cu *vaccinul rubeolic cu virus viu*. În S.U.A., sînt în uz 3 vaccinuri : unul preparat din tulpina HPU-77, pe culturi de celule de embrion de rață ; altul preparat cu tulpina Cendehiel pe culturi de celule renale de iepure ; altul preparat din tulpina RA 27/3, pe celule diploide umane. În prezent, se utilizează numai vaccinul preparat cu tulpina RA 27/3. Vaccinarea se face cu o singură doză injectată subcutanat.

Răspunsul în anticorpi al tuturor acestor 3 vaccinuri este favorabil la 95% dintre cei receptivi și vaccinați. Titrul anticorpilor (reacția HAI) după vaccin este de 4—8 ori mai mic decît după rubeola naturală. De asemenea, apariția anticorpilor este mai tardivă după vaccinare (6—8 săptămîni) decît după rubeola naturală (14—17 zile). Titrul anticorpilor scade foarte puţin, persistînd chiar după 10 ani după vaccinare.

Persoanele vaccinate antirubeolic nu sînt contagioase. Transmiterea virusului din faringe este teoretic posibilă, dar practic este neglijabilă. În contrast, copiii receptivi expuşi la virusul rubeolic sălbatic au făcut rubeolă in proporţie de 90%. S-a demonstrat, de asemenea, lipsa transmisibilităţii infecţiei de la vaccinaţi la gravide receptive.

Limfadenopatia, erupţia şi febra apar rareori după vaccinarea antirubeolică. Febra de asemenea apare rar. Artralgiile şi artrita pot să apară la fel de des, ca şi în rubeola naturală.

Polineuropatia trecătoare apare rareori, ca o complicaţie a vaccinării antirubeolice (0,1 la 100 imunizări), cu dureri şi parestezii în umăr, mîini şi genunchi, care pot persista 2—14 zile.

Vaccinul rubeolic se aplică la copiii între 1 şi 12 ani şi persoanele de sex feminin receptive la rubeolă, aflate la vîrsta fertilă. În vaccinarea femeilor aflate în vîrsta fertilă, se titrează mai întîi anticorpii antirubeolici HAI ; dacă există anticorpi antirubeolici, vaccinarea antirubeolică nu este necesară ; dacă nu există anticorpi antirubeolici, atunci se aplică vaccinul numai dacă femeia nu este gravidă şi dacă starea de graviditate se poate evita pentru cel puţin 3 luni.

În prezent, vaccinarea antirubeolică este aplicată în mai multe ţări. În aceste ţări, morbiditatea prin rubeolă a scăzut progresiv şi, de asemenea, numărul de cazuri de rubeolă congenitală.

Reinfecţia cu virus rubeolic poate să apară atît la cei care au făcut rubeola naturală, cît şi la cei care au fost vaccinaţi antirubeolic, fiind mai frecventă la cei vaccinaţi, decît la cei care au făcut rubeola naturală. Persoanele cu titru mic de anticorpi HAI pot face uşor reinfecţia. Într-o reinfecţie, se constată o creştere de 4 ori a titrului de anticorpi HAI şi, uneori, prezenţa de cantităţi mici de virus în faringe pentru o scurtă perioadă. Într-o reinfecţie, nu se produce viremie. Persoanele cu reinfecţie rubeolică nu transmit rubeola celor receptivi. Reinfecţia la o gravidă nu determină rubeolă congenitală, deoarece în această situaţie nu se produce viremie.

Izolarea bolnavilor cu rubeolă este indicată pentru 7 zile. Cînd există gravide în apropiere, izolarea va fi foarte strictă. Măsuri de izolare se iau şi faţă de copiii cu rubeolă congenitală, care pot elimina virusul timp de mai multe luni. Aceştia vor fi izolaţi în spital în saloane speciale. Personalul care îngrijeşte aceşti copii trebuie să fie ales în raport cu potenţialul lor de a deveni gravide şi statusul imun. Dacă este posibil, se cercetează anticorpii HAI la întreg personalul feminin.

În cazul izolării copiilor cu rubeolă congenitală la domiciliu, se interzice a fi vizitaţi de persoane feminine aflate la vîrsta fertilă, în timpul cît copilul poate fi contagios. În general, există o legătură între severitatea bolii şi durata eliminării virusului. Copiii cu rubeolă congenitală severă elimină virusul mai mult timp decît cei cu forme uşoare.

BIBLIOGRAFIE

BASER F. și colab. — RA—27/3 rubella vaccin, *Amer. J. Dis. Child.*, 122, 53, 1971.

BLACK FR. și colab. — Durata imunității indusă de vaccinul cu virus rubeolic RA—27/3, *J. infect. Dis*, 1976, 137, 322.

BONE A. și colab. — Reinfection with rubella in pregnant, *Lancet*, 1971, I, 1 251.

DAVIS W. și colab. — H. study of rubella immunity and resistance to reinfection, *J. Amer. med. Ass.*, 215, 600, 1971.

EDELL T. A. și colab. — Rubella in hospital personnel and patient Colorado, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1979, 28, 325.

ELLARD T. și colab. — Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the foetus, *J. infect. Dis.*, 1974, 129, 594.

ENDERS J. și colab. — Rubella vaccination, *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 161.

FLEET W. și colab. — Fetal consequences of maternal rubella immunisation, *J. Amer. med. Ass.*, 227, 621, 1974.

HARDY J. și colab. — Postnatal transmission of rubella virus to Nurses, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 191—1034.

HEALSTEAD S. și colab. — Failure to transmit rubella virus vaccine a close contact study in adults, *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 215, 634.

HEGGIE A. — Pathogenesis of the rubella exanthem, *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 74.

HORSTMANN P. și colab. — Rubella : reinfection of vaccinated and naturaly immune persons exposed in an endemic, *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 771.

LADRIGAN P. și colab. — Epidemic rubella in adolescent boys, *J. Amer. med. Ass.*, 1974, 227, 1 283.

LEVIN M. — Diagnosis of congenital rubella, *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1 187.

KRUGMANN S. și colab. — Present status of measles and rubella immunisation in the U.S.A., *J. Pediat.*, 78—1—1971 ; *J. Pediat.*, 90, 1, 1979.

KRUGMANN S. și colab. — Present status of measles and rubella immunisation Co., 1981.

KENNY F. și colab. — Rubella encefalopathy, *Amer. J. dis. Child.*, 1975, 110, 374.

MAC FARLANE și colab. — Intrauterine rubella, *Pediatrics*, 1975, 55, 797.

MĂGUREANU E. și colab. — Folosirea reacției HAI și RFC pentru aprecierea imunității și diagnosticului de infecție rubeolică recentă, *Microbiologia, (Buc.)*, 1975, 3, 183.

MEDLIN J. — Surveilance of the congenital sindrom, *J. infect. Dis.*, 1974, 130, 316.

MODLIN J. și colab. — Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women, *New. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 973.

MEYER H. și colab. — Rubella vaccination, *J. Amer. med. Ass.*, 1971, 215, 263.

PETRESCU E. și colab. — Rötelnimpfung, *Dtsch. med. Wschr.*, 1977, 102, 954.

SHERMAN FR. și colab. — Encefalitis complicating Rubella, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 192, 675.

SCHAFFUER W. și colab. — Polyneuropathy following rubella immunisation, *Ann. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 684.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

TOWSEUD J. și colab. — Progressive rubella panencefalitis, *New Engl. J. Med.*, 1975, 980.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

VOICULESCU M. (sub redacție) — Boli infecțioase, Ed. didactică și pedagogică, București, 1980.

* * * — Rubella Vaccine, *Morbidity and Mortality, Weekly Report*, 1978, 27, 46, 451.

6.4. VARICELA

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

Varicela este o boală infecțioasă, extrem de contagioasă, determinată de un virus, caracterizată clinic printr-o erupție veziculoasă, care apare în mai multe valuri eruptive. Deși este o boală în general benignă, cu prognostic favorabil, varicela are o deosebită importanță practică prin contagiozitatea și frecvența ei mare la copii.

6.4.1. ETIOLOGIE

Agentul etiologic al varicelei este un virus care conține ADN cu dublă spirală ; măsoară între 150—200 nm, are o formă rectangulară, dar se poate prezenta și sub alte aspecte. Virusul a fost izolat în 1953 de Weller prin culturi pe celule embrionare de amnios uman. El s-a dovedit a fi identic cu cel al herpesului zoster și a fost denumit *virusul varicelozosterian*. La microscopul electronic, virusul prezintă o porțiune centrală (miez sau „core“ sau genofor), conținînd ADN și proteine, înconjurată de capsidă, o pătură de molecule proteice. Capsida are o simetrie cubică-icosaedrică. Miezul și capsida, acidul nucleic și proteina, integrate în nucleocapsidă, sînt înconjurate de 2 membrane adiționale. tegumentul și anvelopa. Face parte din *familia herpetoviridae*, împreună cu virusurile herpes simplex, Epstein-Barr și citomegalic.

Virusul varicelozosterian se cultivă pe variate *culturi* de țesuturi umane sau de maimuță, producînd leziuni și incluzii eozinofilice intranucleare. În culturi, se pun în evidență celule multinucleate tipice. Nu crește pe membrana corioalantoidă a oului embrionat, ca virusul variolic. Este *dermotrop*, dar afectează și organe viscerale. Se găsește în conținutul veziculelor și în sîngele bolnavilor. de varicelă. Corpusculii varicelici se colorează cu metoda cu izamină fenicată sau cu albastru Victoria, ceea ce face posibilă vizualizarea lor în frotiuri și în secțiuni din leziuni tegumentare.

Virusul varicelozosterian este puțin rezistent în mediul extern.

6.4.2. EPIDEMIOLOGIE

Varicela este răspîndită în întreaga lume, apărînd endemic în orașe și uneori în epidemii. Epidemiile nu au periodicitatea celor de rujeolă, ci apar la intervale neregulate, determinate în principal de mărimea și concentrarea noilor grupe de copii receptivi. Ambele sexe sînt la fel de receptive.

Morbiditatea în varicelă este mare, apropiindu-se de aceea a rujeolei, în perioada anterioară vaccinării antirujeolice. În țara noastră, în 1981, morbiditatea varicelei a fost de 237,4 la 100 000 locuitori.

Varicela este predominant o boală a copilăriei, cu cea mai mare incidență între 2 și 8 ani. În mediul urban, 70% din copii fac boala pînă la vîrsta de 15 ani. Distribuția sezonieră variază cu particularitățile zonelor geografice. În zona temperată, incidența îmbolnăvirilor crește la sfîrșitul toamnei, iarna și primăvara și scade al un minimum în lunile de vară. Herpesul zoster apare cu aceeași frecvență, în tot cursul anului.

Mortalitatea prin varicelă este extrem de redusă (0,01—0,05‰), fiind determinată de formele hemoragice, formele cu erupţie diseminată confluentă, formele complicate (pneumonie, encefalită).

Transmiterea se realizează de la bolnav la sănătos prin contact direct sau prin picături de secreţie nazofaringiană, răspîndite prin aer. Transmiterea indirectă, prin obiecte proaspăt contaminate, este teoretic posibilă, dar rar realizată în practică. În spital, transmiterea indirectă prin intermediul unei a treia persoane este posibilă, numai într-un timp foarte limitat şi la o distanţă foarte mică. Transmiterea infecţiei este posibilă şi prin transportul de curenţi de aer, conţinînd picături infectante de la bolnavi, chiar de la etaj la etaj, ceea ce face foarte dificilă izolarea bolnavilor în spitale, unde varicela poate declanşa frecvent infecţii intraspitaliceşti.

Poarta de intrare este mucoasa nazofaringiană şi cea conjunctivală.

Contagiozitatea varicelei este foarte mare, în special în perioada iniţială a bolii, fiind suficient un contact minim şi foarte scurt, pentru a se realiza infecţia unei persoane receptive. La copil, indicele de contagiozitate a varicelei se estimează la 80—95% din contacţii receptivi expuşi.

Durata perioadei de contagiune începe cu 1—2 zile înainte de apariţia erupţiei şi durează aprox. 6 zile după apariţia ultimului val eruptiv. Alţii consideră că varicela este contagioasă pînă la uscarea tuturor veziculelor, transformarea în cruste producîndu-se în 10 zile în formele severe, acestea fiind deci şi extremele de contagiozitate.

Un element important al contagiozităţii îl constituie prezenţa virusului în vezicule. Întrucît acesta se izolează greu din vezicule mai vechi de 12 ore, devine îndoielnică persistenţa contagiozităţii după trecerea primelor zile de boală. Crustele de varicelă nu par a fi contagioase, întrucît nu conţin virus activ.

Receptivitatea la varicelă este universală. Copiii născuţi din mame imune prezintă o imunitate, care durează pînă la vîrsta de 6 luni. Durata imunităţii nu se extinde uniform pînă la această vîrstă, pentru toţi copiii. Titruri semnificativ protectoare de anticorpi se decelează uniform în primele 4 luni de viaţă, după care nivelul acestora scade brusc sau progresiv, astfel încît la 6 luni cei mai mulţi sugari nu mai au anticorpi detectabili.

Infecţia intrauterină poate fi urmată de *varicelă congenitală* la nou-născut, boală gravă, cu letalitate de 10—20%. Varicela congenitală reprezintă mai degrabă o excepţie decît regula. Marea majoritate a nou-născuţilor, ale căror mame au avut varicelă în perioada perinatală imediată, fac varicelă perinatală după perioada de incubaţie obişnuită.

Imunitatea după varicelă este de lungă durată, prezenţa anticorpilor fiind demonstrată mulţi ani după infecţie. Reîmbolnăvirile după varicelă sînt excepţionale. Se admite că virusul varicelozosterian poate persista ani în stare latentă în celulele nervoase, în special ale ganglionilor spinali, determinînd apariţia de herpes zoster mai tîrziu (mai rar la copii, mai frecvent la adulţi). Starea de persistenţă sau latenţă este comparabilă cu persistența virusului herpetic în celulele ectodermice și apariția recidivelor de herpes.

Relații între varicelă și herpes zoster. Primele observații și constatări, care au pus problema identității etiologice a celor două boli („unicism" sau „dualism") au fost de ordin epidemiologic. După anul 1954, s-au adus suficiente probe în susținerea teoriei uniciste, dovedind astfel că ambele boli sînt provocate de unul și același virus, denumit în consecință virusul varicelozosterian.

Dovezi asupra identității virusurilor varicelei și al herpesului zoster :

— prezența de particule virale identice, în cele două boli, la microscopul electronooptic, în conținutul veziculelor ;

— modificările citopatice din culturile de țesuturi sînt perfect asemănătoare ;

— testele serologice specifice (testul de neutralizare, reacția de fixare a complementului, tehnica cu anticorpi fluorescenți), efectuate în cele două boli, au dat rezultate pozitive. fie cu antigen varicelic și ser cu anticorpi antizosterieni, fie invers : efectul citopatic al virusului varicelic în culturi de țesuturi este neutralizat și de serul imun de herpes zoster ; ambele seruri neutralizează, de asemenea, virusul herpesului zoster ; ambele virusuri sînt indistinctibile la testul cu anticorpi fluorescenți ;

— frotiurile recoltate de la baza unor vezicule noi de varicelă și de herpes zoster relevă același tip de celule gigante multinucleate, cu incluzii eozinofilice intranucleare.

— varicela a fost transmisă la copiii receptivi prin inocularea acestora cu lichid din veziculele de herpes zoster ; boala experimentală a fost contagioasă și a produs varicelă la ceilalți copii receptivi ; cu imunoglobuline umane specifice, recoltate de la bolnavii de herpes zoster, se previne apariția varicelei la contacți.

Pe plan clinic, între cele două boli există o formă de trecere : *herpes zoster varicellosus.*

Pe baza acestor date, varicela și herpes zoster se consideră două manifestări clinice deosebite, provocate de același virus, varicela reprezentînd răspunsul unui organism lipsit de imunitate, iar herpesul zoster răspunsul unuia parțial imun.

Identitatea etiologică dintre varicelă și herpes zoster impune măsuri preventive identice față de ambele boli.

6.4.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. *Poarta de intrare* a virusului varicelozosterian în organism este reprezentată de mucoasa nazofaringiană sau conjunctivală. Virusul se multiplică, probabil, în special în tractul respirator, de unde trece în sînge, determinînd viremia. Pe cale sanguină, virusul diseminează în organism. Datorită dermotropismului, virusul ajunge la piele, unde se înmulțește în straturile superficiale ale acesteia, realizînd leziunile caracteristice (degenerescență balonizantă a celulelor, acumularea de edem intracelular), care au ca rezultat formarea veziculelor. Lichidul vezicular a fost atribuit lichefierii reticulului celulelor afectate. Degenerarea balonizantă a celulelor este urmată de formarea celulelor gigante multinucleate, dintre care multe conțin incluzii corpusculare intracelulare tipice de tip A. Rareori, nu se ajunge la vezicula caracteristică și leziunile regresează după stadiile de maculă și papulă, care preced formarea veziculei prin mecanismele patogenice de mai sus.

Anatomie patologică. Examinarea post mortem a rarelor decese de varicelă a relevat leziuni în mai multe organe: arii de necroză focală și incluzii corpusculare acidofile în esofag, ficat, pancreas, rinichi, ureter, vezica urinară, uter și glande suprarenale. La plămîni, se constată pneumonie interstițială extinsă, cu numeroase focare hemoragice. Histologic, exsudatul consistă în principal din hematii, fibrină și celule mononucleare, unele conținînd incluzii corpusculare intranucleare. Encefalita, care complică varicela, este anatomopatologic similară celorlalte encefalite postinfecțioase, evidențiindu-se demielinizare perivasculară în substanța albă.

Histopatologia leziunilor cutanate este aceeași în varicelă și herpes zoster.

6.4.4. TABLOU CLINIC

Incubația varicelei este de 10—20 de zile, în medie de 14—15 zile. Carantina durează 3 săptămîni.

Perioada de invazie (preeruptivă) durează 1—2 zile și se caracterizează prin apariția treptată a unor fenomene generale ușoare, ca: indispoziție, inapetență, astenie, cefalee. Temperatura urcă pînă la 38°. Uneori, varicela poate debuta zgomotos, cu frison, febră mare, dureri musculare, agitație, rareori convulsii; alteori, această perioadă prodromală trece neobservată sau poate lipsi, în special la copilul mic. În unele cazuri, s-a putut observa, înaintea apariției erupției, un raș de tip scarlatiniform sau morbiliform, rareori hemoragic, care poate preta la erori de diagnostic, în special cu scarlatina.

Perioada eruptivă (de stare). Erupția de varicelă apare mai întîi pe tegumentele trunchiului, apoi pe față, pe pielea capului și membre. Elementele eruptive la început sînt macule mici, cu dimensiuni de 2—6 mm, rotunde sau ovale, de culoare roșie, care dispar la presiune. În 6—8 ore, maculele se infiltrează și devin papule, care se transformă, la fel de rapid (6—8 ore), în vezicule de mărimi variind de la o gămălie de ac la bobul de mazăre. Veziculele sînt înconjurate de o zonă eritematoasă, așa-numita „areolă", care se distinge cel mai bine cînd vezicula este deplin formată (proaspătă, la apogeu). Uneori, stadiul de papulă poate lipsi, de la maculă trecîndu-se direct la veziculă. Vezicula reprezintă elementul eruptiv caracteristic al varicelei.

Veziculele sînt situate superficial, „mai mult pe tegument decît în tegument", au o formă rotundă sau ovală și un conținut inițial clar, ceea ce a sugerat compararea lor cu „picături de rouă". Elementele eruptive sînt separate între ele de piele sănătoasă.

Vezicula varicelei este uniloculară; prin ruperea învelișului subțire, la simpla atingere sau la apăsare, întreg conținutul se scurge dintr-odată. În evoluția normală, dacă nu este ruptă, în cîteva ore pînă la o zi, lichidul clar din interiorul veziculei se tulbură, prin aflux de leucocite, ca și prin reducerea și concentrarea lui, iar centrul se deprimă ducînd la „ombilicarea“ elementului eruptiv. Prin resorbirea conţinutului, întreaga veziculă se turteşte, se usucă, transformîndu-se în a 3-a sau a 4-a zi de la apariţie în crustă. Crusta se dezlipeşte treptat şi se elimină, după un interval variind între 5 şi 20 zile, în funcţie de profunzimea leziunii cutanate. În mod obişnuit, crustele se elimină, în marea majoritate a cazurilor, după 7—8 zile de la apariţia elementului.

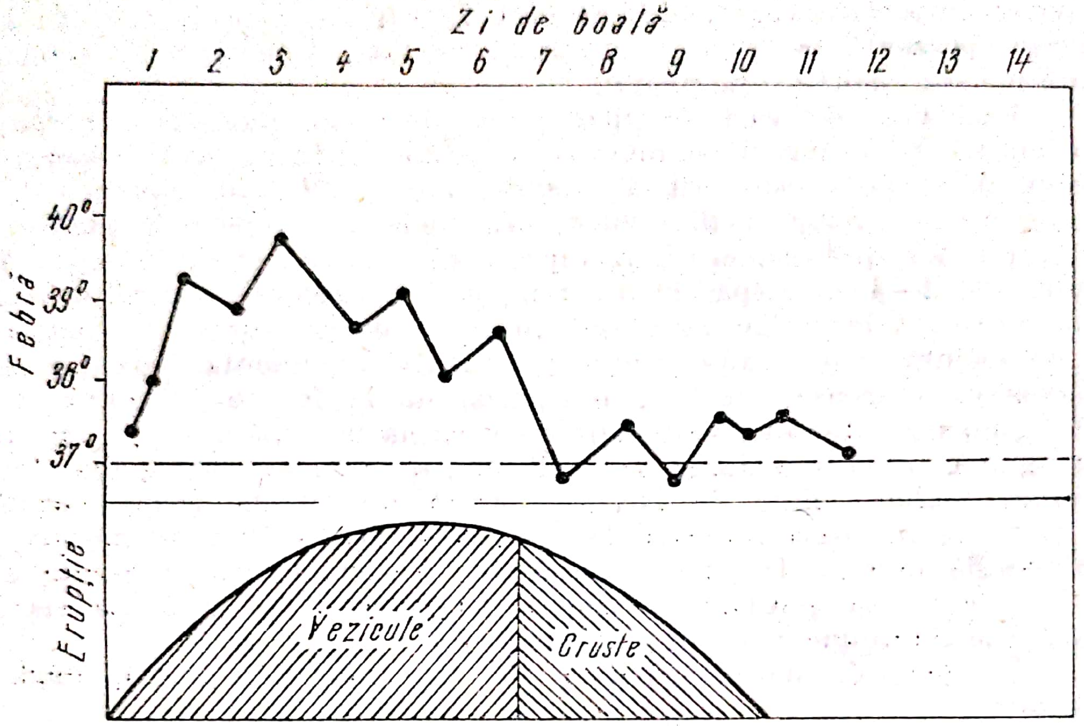


Fig. 6.8. — Varicela. Schema evoluţiei elementelor clinice.

Stadiul de cruste poate dura în totalitate 10—20 de zile, deoarece în varicelă se succed mai multe valuri eruptive. Crustele se elimină fără să lase cicatrice, cu excepţia unei uşoare pigmentaţii trecătoare sau/şi a unei fine denivelări tegumentare, cînd leziunea a fost mai adîncă. Locul în care a fost situat elementul eruptiv devine în cele din urmă alb, fără formare de cicatrice. Dacă veziculele s-au suprainfectat cu germeni piogeni (stafilococ, streptococ etc.), conţinutul lor se tulbură mult, devine purulent, leziunea depăşeşte stratul epidermic şi pătrunde în derm, crustele se formează şi se detaşează mai lent, lăsînd, după căderea lor, cicatrice durabile, uneori indelebile, alteori ştergîndu-se în luni sau ani. Unele elemente eruptive nu ajung în stadiul de veziculă, ci rămîn în stadiul de maculă sau papulă.

Erupţia de varicelă apare în mai multe valuri sau puseuri. În forma tipică, se succed de obicei 3 puseuri eruptive, survenind la 1—2 zile interval. Ca situaţii limită, există cazuri de varicelă cu 1 singur puseu sau dimpotrivă cu 5 sau mai multe puseuri eruptive. Apariţia în valuri, ca şi evoluţia diferită a elementelor din fiecare puseu în parte, imprimă erupţiei de varicelă un caracter „polimorf“, pe aceeaşi zonă de tegument intîlnindu-se la un moment dat elemente eruptive în diferite stadii de evoluţie (macule, papule, vezicule, cruste).

Numărul elementelor eruptive este, de la zeci la cîteva sute. Uneori, erupţia este bogată, cu un număr considerabil de elemente, mai ales la adolescenți și adulți, ca și la copii, în cazurile cu 4—5 puseuri eruptive.

Erupția de varicelă predomină pe trunchi, avînd deci un caracter „centripet". Pe membre, erupția este mai bogată la extremitatea proximală, dispunîndu-se preferențial pe partea lor anterointernă. Elementele eruptive sînt numeroase și în axile, unde de obicei nu lipsesc, caracter important care o diferențiază de variolă. Erupția este, de asemenea, prezentă pe pielea capului și pe față. Uneori, apar elemente eruptive și în palme și pe plante.

Veziculele de varicelă apar și pe mucoase, îndeosebi în cavitatea bucală, preferențial pe mucoasa palatină, unde ruperea acoperișului fragil al acestora este atît de rapidă, încît stadiul de veziculă trece neobservat. În acest mediu umed, veziculele trec repede în stadiul de ulcerație, formîndu-se eroziuni superficiale, cu aspect de aftă, cu diametrul de 2—3 mm, aparent asemănătoare cu cele din stomatita herpetică. Prezența leziunilor mucoasei bucale provoacă dureri la masticație, în consecință refuzul alimentației și salivație abundentă. Apariția veziculelor pe mucoasa bucală este considerată la fel de obișnuită, ca și pe tegumente. Mai rar, veziculele de varicelă pot apărea și pe mucoasa faringiană, provocînd dureri la deglutiție, pe mucoasa laringiană, determinînd tabloul clinic de laringită acută obstruantă (crup varicelic) și chiar pe mucoasa traheală. De asemenea, pot apărea pe conjunctiva palpebrală (dureri, lăcrimare, fotofobie). Veziculele sînt prezente adesea pe mucoasa genitală, în special vaginală, și pe mucoasa rectală, ducînd la simptome ce decurg din localizare.

În general, starea generală nu este sau este numai moderat afectată.

Febra însoțește fiecare puseu eruptiv, dar de obicei este mică, putînd lipsi în 1/4 din cazuri. Mărimea febrei este de obicei concordantă cu severitatea erupției. Cazurile cu erupție extinsă se asociază cu temperatură ridicată și de durată mai lungă.

Cefaleea, starea de rău, anorexia însoțesc de obicei febra. În multe cazuri, cel mai supărător simpton este *pruritul,* prezent în stadiul veziculos al bolii. Uneori, erupția este însoțită de *adenopatie* generalizată trecătoare. Se mai constată o ușoară oligurie cu *albuminurie* și *hematurie.* S-a semnalat însă și prezența de leziuni renale importante, în unele cazuri de varicelă.

Evoluția varicelei este de regulă ușoară, spre vindecare, care se obține în majoritatea cazurilor fără incidente deosebite. Probleme dificile pun numai formele clinice severe și complicațiile. Vindecarea este urmată de imunitate durabilă.

6.4.5. FORME CLINICE

În raport cu intensitatea simptomatologiei, formele clinice ale varicelei se clasifică în ușoare, medii și severe.

Formele ușoare cuprind și forma *larvată* sau *abortivă,* în care elementele eruptive rămîn în stadiul de maculă sau papulă, fără a atinge stadiul caracteristic de veziculă. Pune probleme dificile de diagnostic în cazurile izolate și are mare importanță epidemiologică, fiind la fel de contagioasă ca și varicela comună. Formele ușoare, ca şi formele larvate sau abortive, apar îndeosebi la copii, uneori la sugarii mici cu imunitate reziduală de la mamă, între a 3-a şi a 6-a lună de viaţă.

Forma medie sau comună prezintă simptomatologia caracteristică descrisă mai sus.

Formele severe de varicelă ţin în primul rînd de caracteristici individuale ale macroorganismului şi nu de variaţii în virulenţa virusului varicelozosterian. Acest fapt este probat evident de gravitatea varicelei apărută la copiii cu rezistenţă scăzută din diferite cauze; hipogammaglobinemie, boli de sînge sau reticuloze (leucemie, boala Hodgkin, histiocitoză etc.), terapie prelungită cu hormoni corticoizi, convalescenţe postinfecţioase şi altele.

Varicela hemoragică, este o formă severă, în care elementele eruptive suferă o transformare hemoragică, apar hemoragii cutanate, echimoze şi peteşii, hemoragii pe mucoase, exteriorizate prin vărsături sanguinolente, urini cu sînge. Varicela hemoragică apare foarte rar, avînd o evoluţie adesea letală.

Varicela severă cu erupţie bogată, hipertermie, toxemie, stare generală alterată, cu pneumonie variceloasă primară, apare mai frecvent la adult, la care varicela, ca şi alte infecţii virale, evoluează de obicei mai sever decît la copil.

Varicela la copiii aflaţi sub tratament prelungit cu hormoni corticoizi prezintă tablou clinic sever, cu erupţie abundentă, care suferă adeseori transformare hemoragică, cu evoluţie de multe ori letală. Gravitatea deosebită a acestei forme clinice de varicelă se datoreşte mai mult bolii de bază, pentru care s-a aplicat corticoterapia. Curele scurte de cortizon nu au efect agravant asupra varicelei.

Varicela congenitală, produsă prin infecţie intrauterină, apare extrem de rar, dar constituie un fenomen real. Actualmente, se vorbeşte de un adevărat „sindrom de varicelă congenitală“, caracterizat prin: greutate scăzută la naştere, în raport cu vîrsta gestaţiei, prezenţa de cicatrice tegumentare, hipotrofice a membrelor, anomalii oculare (corioretinită, microftalmie, atrofie optică, cataractă), semne de afectare cerebrală, întîrziere mintală şi susceptibilitate crescută la infecţii.

Sindromul de varicelă congenitală apare cînd infecţia intrauterină s-a produs, în cursul varicelei materne, în primele 3—4 luni ale sarcinii, în faza de organogeneză embrionară. Varicela maternă apărută în perioada precoce a gestaţiei implică deci risc teratogen. Cînd fătul a fost infectat în ultimul trimestru al gestaţiei, ceea ce se întîmplă foarte rar, prezintă în momentul expulziei, ulceraţii tegumentare care se vindecă după naştere.

Dacă varicela mamei a apărut în ultimele 2 săptămîni ale sarcinii, copilul fie se naşte cu ulceraţii tegumentare, fie face varicela la un număr de zile după naştere.

Incidenţa sau riscul de apariţie a varicelei la nou-născuţi, la ale căror mame varicela a apărut cu mai puţin de 4 zile înainte de expulzie, este de 20%, iar letalitatea la copiii care au contractat boala este de aprox. 35%.

Cînd varicela maternă s-a produs cu 5 sau mai multe zile, înainte de delivrenţă, varicela apare la 0—4 zile de vîrstă a nou-născuţilor.

Varicela apărută în aceste condiţii evoluează de regulă benign, probabil din cauza prezenţei anticorpilor protectori transmişi de la mama bolnavă.

6.4.6. COMPLICAŢII

Complicaţiile varicelei apar extrem de rar. Acestea se datoresc unor localizări deosebite ale virusului varicelos, grave prin sediul lor sau prin intensitatea simptomelor sau suprainfecţiei bacteriene.

Complicaţii determinate de virusul varicelos:

Pneumonia variceloasă primară reprezintă principala complicaţie respiratorie a varicelei. La copilul normal, pneumonia variceloasă a fost observată rar, dar apare mai frecvent la copiii imunosupresaţi şi la nou-născuţii cu varicela neonatală. Tabloul clinic este variabil. Există forme uşoare, cu expresie clinică redusă, descoperite radiologic, dar şi forme severe cu tuse frecventă, dureri toracice, dispnee, tahipnee, cianoză intensă, spută hemoragică şi imagine radiologică cu densităţi nodulare şi reticulare în ambele cîmpuri pulmonare şi infiltraţii peribronşice. Infiltratele nodulare sînt de mărimi variabile şi uneori conflueazä în zone mari de condensare. Imaginea radiologică persistă în cazurile severe 4—6 săptămîni. Pneumonia variceloasă se poate complica cu pleurezie, emfizem subcutanat şi edem pulmonar. Pneumonia variceloasă primară apare între a 2-a şi a 6-a zi de boală. Este rezistentă la tratamentul cu antibiotice şi necesită terapie intensivă, în formele cu mare insuficienţă respiratorie. Trebuie diferenţiată de pneumonia secundară, prin suprainfecţie bacteriană. Examenul citologic al sputei evidenţiază celule gigante cu incluzii intranucleare.

Laringita acută obstruantă variceloasă sau *crupul varicelos* este o complicaţie foarte rară a varicelei, determinată de localizarea virusului varicelic la nivelul laringelui. Apare în special la copii, îndeosebi la cei mici.

Encefalita variceloasă (vezi şi *10.7.7.* şi *10.7.8.*), complicaţia cea mai importantă, apare foarte rar şi mai ales la copii. Incidenţa este sub 1%, iar după alte estimări ar fi de 1 caz la 10 000 de cazuri de varicelă. Rareori, simptomatologia encefalitică se instalează înainte de apariţia erupţiei, cel mai adesea însă encefalita apare la 3—8 zile de la apariţia erupţiei, şi permite să i se atribuie, în mod nejustificat, patogenia alergică, ca mecanism principal de producere, încadrîndu-se în grupul encefalomielitelor alergice demielinizante acute postinfecţioase. Histopatologic, acest gen de encefalită se caracterizează prin prezenţa zonelor de demielinizare în substanţa albă, infiltraţii perivasculare şi modificări degenerative neuronale.

Tabloul clinic al encefalitei variceloase prezintă : febră, cefalee, iritabilitate, tulburări de senzoriu, convulsii, stupoare, comă şi paralizii. Encefalita variceloasă se diferenţiază de celelalte encefalite postinfecţioase, prin frecvenţa mare a formei cerebeloase, produsă prin localizarea predominantă a proceselor inflamatorii la nivelul cerebelului. Cerebelita, manifestată clinic prin tulburări de echilibru, mers ebrios, ataxie, tremurături intenţionale, dismetrie, nistagmus, reprezintă forma clinică cea mai frecventă din cazurile de encefalită variceloasă la copil. Modificările L.C.R. sînt în general moderate, uneori absente. Encefalita variceloasă evoluează spre vindecare completă în 80% din cazuri : aprox. 15% din bolnavi rămîn cu sechele neuropsihice. Mortalitatea ar fi de 5%, ceea ce face să fie considerată mai puţin severă decît alte encefalite postinfecţioase.

Mielita transversă, polinevrita, nevritele periferice, nevrita optică sînt complicaţii neurologice, care apar mult mai rar decît encefalita. Recent, s-a incriminat virusul varicelic alături de alte virusuri izolate anterior (virusul gripal B), în etiologia *sindromului Reye*, encefalopatie acută neinflamatorie de etiologie virală multiplă. Virusul varicelic ar fi agentul etiologic principal al sindromului Reye la copiii mici, în timp ce virusurile gripale A şi în special B ar avea primul rol în producerea acestui gen de encefalopatie la copiii de vîrstă şcolară. Se apreciază că etiologia varicelică ar fi prezentă în aproape 10% din totalul cazurilor de sindrom Reye.

Alte complicaţii (rare) : keratită, ulceraţii conjunctivale, ectropion, orhită, glomerulonefrită acută.

Glomerulonefrita acută constituie o complicaţie rară, dar gravă, evoluînd cu tablou de nefrită poststreptococică, pus în evidenţă din stadiul iniţial al varicelei, prin albuminurie, hematurie şi alterarea funcţiei renale.

Artrita variceloasă, cu precizarea etiologiei prin izolarea virusului din lichidul sinovial, este o altă complicaţie rară. Se prezintă ca monoartrită, mai frecvent a genunchiului.

Hepatita variceloasă a fost detectată clinic sau histopatologic la unii din bolnavii cu pneumonie variceloasă.

S-a descris şi varicelă complicată cu *sindrom Lyell* (epidermoliză toxică acută, necroză epidermică toxică), probabil din cauza reactivităţii modificate şi unei suprainfecţii stafilococice.

Complicaţia extrem de rară, semnalată la copii în cîteva descrieri clinice, este *purpura fulminans*, asociată cu *gangrenă* a degetelor de la picioare.

Complicaţii bacteriene. Leziunile cutanate se pot suprainfecta cu germeni microbieni, în special cu coci piogeni : streptococi sau stafilococi. Infecţia secundară cu streptococ beta-hemolitic poate determina apariţia de *erizipel, scarlatină extrafaringiană, septicemie.* Suprainfectarea veziculelor cu stafilococ determină aspectul de *varicelă pustuloasă,* şi poate genera şi alte complicaţii stafilococice (furuncule, abcese, flegmoane, pneumonie bacteriană, septicemie).

Existenţa unor multiple infecţii supurative cutanate poate genera nefrită în focar sau glomerulonefrită acută difuză.

Varicela şi sarcina. În privinţa efectului teratogen al varicelei survenite la mamă, în primul trimestru al sarcinii, s-a discutat mai sus. Oricum, incidenţa malformaţiilor congenitale sau a avortului este neînsemnată, în contrast cu alte boli teratogene de primă importanţă (rubeola, citomegalia). Evoluţia varicelei materne nu este influenţată de starea de graviditate.

6.4.7. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al varicelei este, de obicei, uşor, pe *date epidemiologice* (contact infectant, lipsa bolii în trecut) şi pe *date clinice.* Metodele de laborator devin necesare în cazul formelor atipice, cu diagnostic clinic nesigur. Cea mai practică este *metoda de diagnostic citologic* : pe frotiul recoltat de la baza unor vezicule proaspete, colorat cu Giemsa, se pot observa celule gigante multinucleate și incluzii intracelulare eozinofile. Acest aspect se mai observă în herpes zoster și în herpes simplex, însă nu în alte erupții asemănătoare cu varicela (vaccina, impetigo, pemfigus, afte, sifilis variceliform etc.), ceea ce contribuie la diferențierea varicelei de aceste afecțiuni. Pentru punerea în evidență a modificărilor caracteristice de la nivelul leziunilor cutanate se poate practica o *biopsie rapidă*.

Izolarea virusului varicelos din lichidul veziculelor din primele 3—4 zile de erupție, pe culturi de țesuturi, de amnios uman, de fibroblaști de fetus uman, de maimuță, este posibilă și relativ ușoară pentru laboratoarele de virusologie bine dotate, dar nu este de uz curent. Antigenul varicelos poate fi detectat în lichidul vezicular prin *contraimunelectroforeză*.

Testele serologice (reacția de fixare a complementului și testul de neutralizare), urmărite în dinamică, sînt posibile și pot fi folosite, ca și izolarea de virus, în identificarea formelor atipice sau neobișnuite de varicelă. Anticorpii fixatori de complement se pot detecta în ser, cel mai precoce, în a 7-a zi de la debutul bolii. Recent, s-au utilizat de către diverși autori : testul cu anticorpi fluorescenți față de antigenul de membrană, testul de hemaglutinare prin aderență imună, testul radioimun, testul ELISA și altele.

Date de laborator auxiliare. Leucograma nu este reprezentativă. Numărul leucocitelor este normal sau ușor scăzut (leucopenie), cu limfocitoză. În caz de pneumonie variceloasă, apare leucocitoză cu predominanță de polimorfonucleare.

Diagnosticul diferențial al varicelei se face cu următoarele boli și grupe de boli :

— *Boli virale cu erupție veziculoasă, ca manifestare principală* : *variola*, *varioloidul* sau *variola mitigată*, *alastrimul* sau *variola minor*, (diagnostic diferențial de interes istoric astăzi) ; *vaccina generalizată* se deosebește mai ales prin anamneză (în prezent s-a renunțat la vaccinarea antivariolică) ; *herpesul zoster*, în special herpes zoster varicellosus, cu erupție diseminată, se diferențiază prin topografia erupției ; *herpesul simplex* prezintă erupția veziculoasă în buchet, localizată preferențial periorificial, cu caracter recidivant, care apare deseori cu ocazia unor boli febrile diverse ; *eczema herpeticum*, erupție herpetică generalizată, apare la copiii, care suferă de eczemă sau de altă boală de piele, avînd evoluție gravă, erupția nu este polimorfă.

— *Boli virale, uneori cu erupție veziculoasă secundară* : *boala mîinilor, picioarelor și gurii* (Hand-Foot and Mouth Disease) apare îndeosebi la sugari și copii mici, cu erupție veziculoasă și maculoveziculoasă pe membre, uneori și pe palme și plante, apărînd în unele cazuri inițial pe picioare ; elementele eruptive sînt prezente și în gură sau pe față, rareori pe faringe ; veziculele au un diametru de 3—4 mm ; la sugar și copilul mic, obișnuit, boala nu se însoțește de nici un semn infecțios sau digestiv, tabloul clinic fiind dominat de astenie marcată ; în vezicule și în scaun, se decelează virusul Coxsackie A_{16} ; *stomatita veziculoasă cu exantem*, provocată de virusul Coxsackie A_{16}, apare estivo-autumnal, prezintă febră 2—3 zile, vezicule mici (1—3 mm) în faringe, pe vălul palatin, pe gingii și chiar pe limbă, erupția discretă maculoveziculoasă pe tegumente, predominant pe membre ; după unii autori, nu se diferențiază de boala mîinilor, picioarelor și gurii, cu care ar constitui o entitate prin etiologia comună, deosebindu-se numai prin predominanța leziunilor eruptive la una pe tegumente, la alta în gură.

— *Boli rickettsiene cu erupție variceliformă : rickettsioza variceliformă*, foarte rară actualmente, provocată de Rickettsia akari, transmisă de la șoarece la om, prin mușcătură de căpușă, este caracterizată clinic printr-o triadă simptomatică (leziune primară, simptomatologie clinică asemănătoare gripei, erupție papuloveziculoasă generalizată, cu vezicule mai mici, suprapuse pe o papulă dură, care nu formează crustă sau formează una foarte mică).

— *Bacterioze cu erupție variceliformă :* impetigo streptococic sau stafilococic, în care vezicula inițială trece rapid în pustulă și formînd apoi crustă melicerică ; diferă de varicelă prin aspect și localizare, nu apare pe trunchi, mucoasa bucală, nu se însoțește de simptome generale ; leziunile interesează în principal regiunea nazolabială ; *pemfigus* de variate etiologii. este caracterizat clinic prin prezența de bule intraepidermice, cu forme clinice variate, de la benigne la severe ; pemfigusul cronic benign familial, cu erupție inițial eritematoveziculoasă, apoi buloasă, apare în accese, pretînd la confuzie cu varicela, în special la primul puseu ; pemfigusul epidermic al nou-născutului, formă severă, cu erupție buloasă generalizată, respectă palmele și plantele ; *foliculita* are o pustulă centrată de un fir de păr, de etiologie adeseori stafilococică ; *piodermita* (streptococi sau stafilococi) prezintă leziuni variate ale pielii și mucoaselor, îndeosebi cele veziculobuloase trebuind diferențiate de varicelă ; leziunile prezintă caracter inflamator acut, cu posibilitatea izolării germenului cauzal ; *ectima*, streptodermie ulceroasă, leziune infiltrativă streptococică, începe cu o flictenă, prin rupere ducînd la ulcerație, care se acoperă cu o crustă groasă ; *septicemiile*, cu erupții uneori veziculoase ; *tuberculidele*, îndeosebi cele papulonecrotice de tip acneiform, localizate la față sau asemănătoare foliculitei, dar de culoare brună-violacee.

— *Spirochetoze*, cu erupție variceliformă : *sifilisul variceliform*, îndeosebi secundar, cu sifilide variceliforme papuloveziculoase, papulopustuloase sau papuloerozive cutanate sau mucoase (reacții serologice pozitive pentru lues).

— *Boli parazitare : scabia* actuală, în care leziunile variate (șanț acarian, vezicule perlate, papulovezicule, leziuni de grataj) predomină pe trunchi, lipsind adeseori interdigital, se poate confunda ușor cu varicela (identificarea parazitului stabilește diagnosticul).

— *Boli de etiologie variată, multiplă, complexă, cu erupție uneori și veziculoasă : eritemul exsudativ polimorf* sau *eritemul multiform* prezintă elementele eruptive (macule, papule, nodozități, leziuni în „cocardă“ și vezicule și bule) situate simetric, mai ales pe regiunile descoperite (față, gît, membre) ; are etiologie necunoscută, probabil multiplă (în ultimul timp, herpesul recidivant incriminat ca unul din factorii etiologici), poate să apară simptomatic în cursul unor boli infecțioase (septicemii, reumatism articular acut, bruceloză, tuberculoză, sifilis, malarie) sau în unele boli viscerale (neoplasme, endocardită, colită ulceroasă) sau după medicamente (salicilaţi, iodură, bromuri, beladonă, sulfamide), după seruri eterologe, după radiaţii ionizante ; apare mai frecvent la copiii mari, adolescenţi şi tineri, mai ales primăvara şi toamna, avînd tendinţă la recăderi, prognosticul este benign ; *sindromul cutaneomucos* (sindromul Stevens-Johnson, ectodermoza pluriorificială), variantă a eritemului exsudativ polimorf, prezintă erupţie pe tegumente şi pe mucoase şi la locul de trecere între ele, cu caracterele descrise mai sus ; se adaugă conjunctivită intensă, uneori veziculoasă, stomatită adesea severă, cu ulceraţii pseudomembranoase, hipersalivaţie, dificultăţi la deglutiţie, elemente asemănătoare pe mucoasa nazală, genitală, anală, rectocolică ; febră mare, uneori şi prin infecţii bacteriene supraadăugate ; starea generală alterată ; etiopatogenie multiplă ; *acneea vulgară* (juvenilă), leziune inflamatorie foliculară de origine seboreică, apare la adolescenţi, constînd din retenţie sebacee, comedoane şi inflamaţii supurative ale foliculului pilos.

— *Erupţii iritative veziculoase : sudamina* sau *miliaria* prezintă vezicule mici, superficiale, situate la nivelul orificiilor glandelor sudoripare, conţinînd un lichid clar sau opalescent, diseminate pe pielea sănătoasă, adesea în pelerină la copii, la baza gîtului, pe umeri şi toracele superior, apărînd în cursul transpiraţiilor profuze (boli febrile, temperaturi exterioare ridicate) ; *înţepăturile de insecte* au aspect de papule pruriginoase.

— *Erupţii alergice variceliforme : prurigo infantil, prurigo-strofulos, strofulus, urticaria papuloasă a copiilor, forma acută de prurigo* la copil, prezintă papulovezicule pruriginoase, diseminate, uneori cu caracter bulos ; erupţia apare în puseuri şi în alte cazuri se vindecă spontan după vîrsta de 10 ani ; *urticaria papuloasă, buloasă* (pigmentară hemoragică, gigantă), erupţie cu topografie întîmplătoare pe corp, absentă pe pielea capului şi în cavitatea bucală, pruriginoasă, recidivantă, evoluînd în apirexie ; *erupţii, alergii veziculoase* alimentare sau medicamentoase.

6.4.8. TRATAMENT

Tratamentul varicelei comune este în întregime *simptomatic*. Varicela se tratează la domiciliu, în condiţii de izolare. Spitalizarea este rezervată cazurilor severe şi complicate.

Îngrijirile curente sînt foarte importante şi urmăresc împiedicarea infectării elementelor eruptive, printr-o strictă tehnică aseptică din partea personalului de îngrijire. Vizitele vor fi interzise şi se va evita contactul cu persoane cu leziuni supurative cutanate. Baia nu este permisă pînă la uscarea crustelor. Igiena corporală se face cu apă alcoolizată. Repausul la pat este obligatoriu 7 zile, prelungindu-se în funcţie de forma clinică. Pentru calmarea pruritului se foloseşte talc mentolat, alcool mentolat sau soluţie de mentol-fenol. La nevoie, se dau antihistaminice (*Romergan* sirop, *Feniramin* infantil). Pentru a împiedica copiii mici să se scarpine, se aplică bandaje la degete sau mănuşi.

Leziunile infectate se tratează cu unguente cu antibiotice. Leziunile mucoaselor (bucală, conjunctivală) se tratează cu spălături cu ceai de mușețel. Pe mucoasa bucală, se pot face aplicări locale cu soluție apoasă de violet de gențiană 2%. Acidul acetilsalicilic este indicat în formele cu febră mare.

Dieta, ușoară la început, se completează după ce scade febra.

Tratament etiologic. Nu există o medicație etiotropă antivirală. În ultimele decenii, au fost utilizate succesiv o serie de chimioterapice antivirale : *adeninarabinozidul* (Ara-A),cu efect benefic în unele studii, concretizat în scurtarea evoluției, dispariția accelerată a virusului din vezicule, reducerea numărului de pusee eruptive, cînd este aplicat precoce, în primele 5 zile de la debutul bolii ; *aciclоguanosina,* cu activitate semnificativă in vitro, clinic încă sub investigație, în varicela severă la imunosupresați.

Ca terapie etiotropă specifică, s-au încercat *imunoglobulinele umane specifice anti-varicelă-zoster,* obținîndu-se atenuarea erupției la bolnavii cu erupție bogată, diseminată, confluentă.

Antibioticele se folosesc în complicațiile bacteriene, în funcție de agentul etiologic și antibiogramă.

Se contraindică utilizarea de rutină a antibioticelor pentru profilaxia infecțiilor secundare bacteriene ; acestea pot fi folosite „preventiv" numai în cazurile de varicelă severă, diseminată, confluentă. Rifampicina, la care in vitro s-a constatat o acțiune inhibitoare asupra virusurilor ADN mari, a fost utilizată de unii autori, în tratamentul unor cazuri de varicelă cu erupție intensă la copii (10—15 mg/kilocorp/zi).

Hormonii corticoizi exercită un efect nefavorabil asupra varicelei, favorizînd generalizarea și agravarea erupției, mai ales, dacă sînt administrați în perioada de viremie, în primele zile de boală. Totuși, corticoterapia dă rezultate bune în tratamentul formelor toxice de varicelă și în encefalita postvariceloasă. Cînd varicela apare la un bolnav, în curs de tratament cu hormoni corticoizi, acest tratament se continuă cu doze mai mici, deoarece oprirea bruscă a acestuia este periculoasă.

6.4.9. PROFILAXIE

Izolarea se face la domiciliu și numai în cazuri motivate în spital, timp de 6 zile de la apariția ultimului val eruptiv. Internarea bolnavilor cu varicelă în spital necesită măsuri riguroase de izolare.

Copiii receptivi contacți pot fi lăsați la grădiniță sau la școală timp de 10 zile după contactul infectant, apoi sînt izolați timp de 10 zile (măsură considerată de unii inutilă). Contacții imuni nu sînt supuși carantinei. Dezinfecția continuă și terminală este indicată.

Imunizarea pasivă a contacților. Imunoglobulinele standard nu au efect preventiv față de varicelă. În cazuri deosebite, se poate face profilaxia varicelei cu *imunoglobuline umane specifice anti-varicelă-zoster,* administrate în primele 3 zile de la contactul infectant. Această profilaxie se aplică la cei cu condiții de rezistență scăzută, la cei care fac tratamente cu imunosupresive sau cu corticoizi, la cei care sînt supuși iradierii, la nou-născuți cu risc de varicelă neonatală. Mai pot fi protejate femeile gravide, receptive și contacte de varicelă.

Imunizarea activă (profilaxia specifică). Un vaccin varicelic viu atenuat a fost pus la punct în 1974, în Japonia, de către Takahashi și colab. Studiile inițiate, în anii următori, cu această tulpină Oka de virus varicelic, ambulator, la copiii normali, în spitale la copii cu boli cronice, neoplasme, au dus la rezultate bune, încurajatoare. Vaccinul s-a dovedit imunogenic, bine tolerat și protector față de infecție. Alte studii urmărind confirmarea inocuității, netransmisibilității și eficacității vaccinului, sînt actualmente în plin progres.

Măsuri generale. Sînt recomandabile ,măsuri de dezinfecție a aerului cu ultraviolete, în spații închise, în săli de consultații, săli de radiologie etc.

6.5. HERPES ZOSTER

Conf. dr. CL. TAINDEL

Herpesul zoster este o boală infecțioasă și contagioasă provocată de virusul varicelozosterian, caracterizată clinic printr-o erupție unilaterală, eritematoveziculoasă, însoțită de dureri vii, circumscrisă la unul sau mai multe dermatoame, reflectînd leziunile ganglionilor spinali sau ale ganglionilor omologi ai nervilor cranieni.

Epidemiologie. Herpesul zoster este o boală contagioasă. Un bolnav cu herpes zoster poate declanșa o epidemie de varicelă, dacă vine în contact cu copii receptivi la varicelă. Apare sporadic, la adulți și bătrîni, și foarte rar la copii (5% din totalul cazurilor).

Prognosticul este favorabil. Nu se cunosc cazuri letale.

6.5.1. ETIOPATOGENIE

Agentul etiologic este *virusul varicelozosterian.* Acesta poate persista timp îndelungat în organismul celui care a suferit de varicelă. După varicelă, de obicei rămîne imunitate umorală, satisfăcătoare pentru a împiedica o recidivă a varicelei, dar insuficientă pentru a suprima persistența virusului în ganglionii senzitivi și în rădăcinile nervilor spinali, de unde infecția se poate reactiva, în condițiile scăderii imunității sub un prag critic, realizîndu-se tabloul de herpes zoster. Virusul se multiplică intens, producînd inflamație a ganglionului senzitiv afectat și pe cale nervoasă centrifugă se propagă spre tegument, unde determină erupția veziculoasă cu topografie radiculară.

Herpesul zoster reprezintă de fapt o reactivare a unei infecții latente cu virus varicelozosterian și nu o reinfecție, la persoane imperfect imunizate, la care îndeosebi sistemul nervos ar fi neprotejat. Astfel, s-ar explica de ce varicela este îndeosebi o boală a copilăriei, reprezentînd răspunsul clinic primar, iar herpesul zoster este o boală a vîrstei adulte, fiind manifestarea tardivă a infecției latente.

Histopatologic, leziunile cutanate sînt similare celor din varicelă. În ganglionii spinali și în cei omologi ai nervilor cranieni, ca și în rădăcinile posterioare corespunzătoare, se produc leziuni inflamatorii, cu infiltrații de limfocite și plasmocite și degenerescențe ale celulelor ganglionare. Uneori, se constată necroză a celulelor și a fibrelor nervilor periferici (nevrită) Difuzarea inflamației în celulele coarnelor anterioare și în rădăcinile motorii poate provoca paralizii temporare sau permanente.

6.5.2. TABLOU CLINIC

Incubația nu se cunoaște, boala fiind o reactivare a unui virus latent. Cînd apare după un factor declanșator evident (traumatism etc.), atunci incubația este de 3—7 zile.

Perioada de invazie durează cîteva zile și se manifestă cu oboseală, cefalee, febră (în 1/3 din cazuri), dureri intense (ca o arsură sau ca înțepături), pe traiectul pe care apare erupția, însoțite de hiperestezie chinuitoare. Erupția este precedată de nevralgii puternice și de adenopatie regională.

Perioada de stare este marcată de apariția erupției, alcătuită la început din macule roșii infiltrate, care se transformă în vezicule. Conținutul vezicular se tulbură, apoi acestea se usucă transformîndu-se în cruste, care persistă 10—14 zile, după care se desprind, lăsînd o cicatrice, uneori persistentă, cu o depigmentare centrală și hiperpigmentare periferică. Erupția este unilaterală, limitată la aria cutanată corespunzînd unei rădăcini nervoase posterioare sau unui grup de rădăcini, oprindu-se la linia mediană.

Foarte rar, erupția este hemoragică, necrotică sau gangrenoasă. Durerea, extrem de puternică, cu caracter fulgurant sau de arsuri, are aceeași topografie radiculară, ca și erupția, și persistă săptămîni sau chiar luni. Durata și intensitatea durerilor sînt direct proporționale cu vîrsta, la copii și tineri durerile fiind moderate. Pe teritoriul erupției, poate să apară hiperestezie sau parestezii.

Uneori, apar tulburări vasomotorii, secretorii sau trofice, cu depigmentare și căderea părului. Cînd leziunile se propagă la celulele coarnelor anterioare, pot să apară determinări motorii (pareze sau paralizii). Uneori, există și un sindrom meningian cu L.C.R. modificat (zeci sau peste o sută de elemente/mm^3; ușoară creștere a proteinorahiei).

Semnele generale (febra. astenia) apar într-o proporție mică de cazuri.

Herpesul zoster evoluează 2—4 săptămîni pînă la vindecarea leziunilor cutanate. Nevralgia postzosteriană poate persista mult timp (săptămîni sau luni), mai ales la bătrîni. La copii, herpesul zoster are o evoluție ușoară, fără să lase dureri toracice și persistente, ca la adult.

Forme clinice. Herpesul zoster toracic este cel mai frecvent. Alte localizări destul de frecvente: cervicală, cervicooccipitală, cervicobrahială. Formele abdominală și a membrelor apar mai rar. Herpesul zoster trigeminal, îndeosebi localizarea pe teritoriul nervului oftalmic (zona oftalmică) este destul de frecventă, putînd afecta corneea cu opacifierea acesteia.

Zona Ramsey-Hunt este localizată pe teritoriul intermediarului Wrisberg, erupția apărînd în conca pavilionului urechii și timpan, însoțită de paralizie facială de tip periferic de aceeași parte și de manifestări auditive.

Herpesul zoster variceliform prezintă și o erupție diseminată; apare mai ales la bolnavii de leucemie, neoplasme sau la cei supuși terapiei imunosupresive sau iradierii.

Complicații (rare): pneumonia zosteriană, laringotraheite, manifestări digestive (sindrom pseudoocluziv, hematemeză); mielită, encefalită, meningită, paralizii faciale. Prognosticul în general este favorabil. Suprainfectarea cu coci piogeni a elementelor eruptive generează variate aspecte clinice, uneori erizipel.

6.5.3. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Diagnosticul pozitiv, dificil înainte de apariția erupției, este mai ușor după apariția ei (topografie, dureri).

Diagnosticul diferențial este dificil înainte de apariția erupției, cînd trebuie stabilită cauza durerilor și se pun în discuție afecțiuni abdominale sau toracice. După apariția erupției, mai dificil în formele atipice, se face cu: erizipelul, herpesul simplu, eritemul polimorf, erupțiile alergice etc. Forma diseminată trebuie deosebită de varicelă (vezi și *6.4.*).

Tratament. Nu există medicament etiologic eficace.

Unii autori utilizează rifampicina (10—15 mg/kilocorp/zi, la copil, și 600 mg/zi, la adult), susținînd că sub acest tratament erupția se oprește în evoluție și se „usucă“ mai repede. Chimioterapicele antivirale nu au dat rezultate. Interferonul leucocitar uman, a produs o limitare semnificativă a diseminării cutanate a virusului vericelozosterian. Imunoglobulinele umane specifice anti-zoster sînt indicate mai ales profilactic, rezultatele lor terapeutice nefiind evidente. Medicamentele se administrează pentru calmarea durerilor, împiedicarea suprainfecției bacteriene și sprijinirea vindecării naturale.

Local, se recurge la atingeri cu alcool și aplicări de pudră sicativă. În suprainfecțiile bacteriene, se pot utiliza creme cu antibiotice sau cu antibiotice și cortizon.

Pentru calmarea durerilor, se folosesc variate antialgice și antiinflamatorii. Vitaminele B_1, B_6 și B_{12} în doze mari pot fi utile.

BIBLIOGRAFIE (varicela și herpes zoster)

BALFOUR H. H. și colab. — Zoster immune plasma prophylaxis of varicella. A follow-up report, *J. Pediat.*, 1979, 94, 5, 743—746.

BRUNELL P. A. și colab. — Prevention of varicella by zoster immune globulin, *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1 191.

BRUNELL P. A. și colab. — Prevention of varicella in high risk children: a collaborative study, *Pediatrics*, 1972, 50, 718.

BUȘILĂ I. V. și colab. — Varicela la nou-născut și sugar, *Pediatria (Buc.)*, 1970, 2, 131.

CHALHUB E. G. și colab. — Reye syndrome complicated by a generalized herpes simplex type I infection, 1981, 98, 1, 73.

CLOTET B. și colab. — Purpura fulminans associé à une varicelle, *Nouvelle Presse méd.*, 1980, 9, 35, 2 580.

DAVIS C. M. și colab. — Failure of cytarabine in varicella-zoster infections, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 224, 122.

DE NICOLA L. K. şi colab. — Congenital and neonatal varicella, *J. Pediat.*, 1979, 94, 1, 175—176.

DUCA E., DUCA M., FURTUNESCU G. — Microbiologie medicală, ediţia a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979.

DUNĂ FL., VOICULESCU M. — Herpes zoster varicelos, *Viaţa med.*, 1960, 4, 341.

FELDMAN S. — Detection of viremia during incubation of varicella, *J. Pediat.*, 1979, 94, 746.

FELDMAN S. şi colab. — A viremic plasse for herpes zoster in children with cancer, *J. Pediat.*, 1977, 91, 4, 597—600.

GERSHON ANNE — Zoster immune globulin. A Further Assessment, *New Engl. J. Med.*, 1974, 243—246.

KAMIYA H. şi colab. — Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen, *J. infect. Dis.*, 1977, 136, 449.

KRUGMAN S., KATZ S. — Infections diseases of children, Seventh edition, C. V. Mosby Company, St. Louis, 1981.

LECLAIR JEANNE M. şi colab. — Airborne transmission of chickenpox in Hospital, *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 8, 450—451.

LEONESCU M. si colab. — Pneumonia variceloasă la copil, *Pediatria (Buc.)*, 1962, 2, 143.

IZAWA T. şi colab. — Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant disease, *Pediatrics*, 60, 805, 1 977.

MELISH M. E. — Bullous varicelle : its association with the staphylococcal scalded skin syndrome, *J. Pediat.*, 1973, 83, 1 019.

MERIGAN T. C., STEVENS D. A. — The use of zoster immune globulin in the prevention of varicella and the treatment of zoster, Fifteenth Congres of the International Blood Transfusion Society, Paris, iulie 23, 1978.

MERIGAN T. C. şi colab. — Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer, *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, 18, 981—987.

MILLER L. H., BRUNELL P. A. — Zoster, reinfection or activation of latent virus ? *Am. J. Med.*, 1970, 49, 480.

NEUMANN C. — Perinatal varicella, *Lancet*, 1965, II, 1 159.

ORENSTEIN şi colab. — Prophylaxis of varicella in high-risk children, *J. Pediat.*, 1981, 98, 3, 369—373.

PETERS A. C. şi colab. — Varicella and acute cerebelar ataxia, *Arch. Neurol.*, 1978, 35, 769.

POURRAT O. şi colab. — Nécrose ischémique des membres inférieurs au cours d'une varicelle maligne, *Nouvelle Presse méd.*, 1981, 10, 2, 108.

PRIEST J. R. şi colab. — Varicella arthritis documented by isolation of virus from joint fluid, *J. Pediat.*, 1978, 93, 990.

RAKER R. K. şi colab. — Antibody to varicella zoster virus in Low-birth-weight newborn infants, *J. Pediat.*, 1978, 93, 3, 505—506.

REYE R. D. K. şi colab — Encephalopathy and fatty degeneration of viscers : disease entity in childhood, *Lancet*, 1963, 2, 749.

SAVAGE M. şi colab. — Maternal varicella as a cause of fetal malformations, *Lancet*, 1973, I, 352.

SRABSTEIN J. C. şi colab. — Is there a congenital varicella syndrome ? *J. Pediat.*, 1974, 84, 239.

STEVENS D. A. şi colab. — Adverse efect of cytosine arabinoside on disseminated zoster in a controlled trial, *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 17, 873—878.

STRACHMAN J. — Uveitis associated with chickenpox, *J. Pediat.*, 1955, 46, 327.

STRUŢU I. şi colab. — Varicelă complicată cu sindrom Lyell, *Viaţa med.*, 24, 8, 1977, 373—375.

SINGHAL P. C. şi colab. — Rapiddly progressive glomerulonephritis associeted with varicella infection, *J. Pediat.*, 1977, 91, 4, 679—680.

STEELE W. şi colab. — Transfer factor for the prevention of varicella-Zoster infection in childhood leukemia, *New Engl. J. Med.*, 1980, 303, 7, 355—359.

TAKAHASHI M. şi colab. — Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital, *Lancet*, 1974, 2, 1 288.

TAKAHASHI M. şi colab. — Development of a live attenuated varicella vaccine, *Biken J.*, 1975, 18, 25.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ediţia a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.
WALD E. R. şi colab. — Concomitant varicella and staphylococcal scalded skin syndrome, *J. Pediat.*, 1973, 83, 1 017.
WINKELMANN R. K., PERRY H. O. — Herpes zoster in children, *J. Amer. med. Ass.*, 1959, 171, 876.
WHITE C. — Varicella gangrenos due to Hypogammaglobulinemia, *Lancet*, 1963, I, 969.
WHITLEY R. J. şi colab. — Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosupressed niaid. Collaborative Antiviral Study, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 22, 193—199.
YUCEOGLU A. şi colab. — Acute glomerulonephritis as a complications of varicella, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 202, 879.

6.6. VARIOLA

Conf. dr. CL. TAINDEL

Variola, boală infecţioasă gravă, cu mortalitate foarte mare, extrem de contagioasă, provocată de virusul variolic, este caracterizată printr-o stare toxică intensă şi o erupţie veziculopustuloasă generalizată, urmată de cicatrice indelebile.

Timp de peste 3 000 de ani, variola a fost una din bolile cele mai răspîndite şi cu cea mai mare mortalitate din lume. Ţări din Africa, Asia au raportat milioane de cazuri de variolă anual, pînă în 1967, an în care Organizaţia Mondială a Sănătăţii a instituit un program de 10 ani pentru eradicarea acestei boli. Ca urmare a acestui plan, la 26 octombrie 1977, la Merka în Somalia, a apărut ultimul caz de variolă din lume. În octombrie 1979, după o perioadă de supraveghere epidemiologică intensivă de 2 ani de la apariţia ultimului caz de variolă, s-a declarat eradicarea variolei pe întregul glob, prima realizare de acest fel faţă de o boală infecţioasă. În ultimii 3 ani, singurul caz de variolă a apărut ca rezultat al unei infecţii în laborator la Birmingham în Anglia.

Virusul variolic este păstrat astăzi în condiţii de congelare în 4 laboratoare din lume.

6.6.1. ETIOLOGIE

Poxvirusurile constituie un mare grup de virusuri ADN, care cuprind mai mult de 6 genuri, cu 27 agenţi individuali. Un număr din aceste virusuri pot produce infecţii umane, dar numai virusul variolic este important, celelalte virusuri au importanţă patologică pentru variate specii animale (maimuţe, oi, cămile, iepuri, porc, capre, vite, şoareci, curcani, canari, porumbei, alte păsări).

Virusul variolic şi *virusul vaccinal* fac parte din genul Orthopoxvirusuri, în care mai intră : virusurile cowpox, monkeypox şi whitepox. Virusul variolic şi virusul vaccinal sînt morfologic distincte, dar strîns legate imunologic. Corpusculii elementari (virusul variolic) pot fi identificaţi pe frotiuri din lichidul vezicular, colorate cu metode Paschen sau Giemsa.

Virusul variolic are 200/300 nm, cu o formă ovoidă. Agregate din aceste antigene formează corpusculii Guarnieri. Acestea sînt incluzii intracitoplasmatice de aprox. 10μm diametru. Genomul viral este o singură moleculă cu ADN dublu spiralat conținut într-un miez, înconjurat de 2 membrane exterioare constituite din lipide și proteine.

Virusul variolic și virusul vaccinal pot fi cultivate pe membrana chorioalantoidă a oului embrionat. Plajele produse pot fi inhibate de antiseruri specifice. Virusurile acestea cresc și pe culturi de țesuturi. Modificări citopatice apar mai tîrziu la virusul variolic (5—6 zile), decît la cel vaccinal (1—2 zile).

Virusul variolic și virusul vaccinal sînt foarte stabile și viabilitatea lor se păstrează în stare uscată.

Infecția cu aceste virusuri stimulează producerea a cel puțin 4 tipuri de anticorpi : anticorpi fixatori de complement, anticorpi hemaglutinoinhibanți, anticorpi neutralizanți și anticorpi care inhibă precipitarea agar-gelului.

Titrul anticorpilor fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți cresc semnificativ în a doua săptămînă de boală sau după vaccinare și persistă pentru mai multe luni. Anticorpii neutralizanți apar mai tîrziu, dar persistă ani.

6.6.2. EPIDEMIOLOGIE

Distribuția geografică a suferit modificări importante în ultimii 30 de ani. Înainte de introducerea programului de eradicare a variolei de către O.M.S., variola era răspîndită în întreaga lume. În 1966, 43 de țări raportau variola la O.M.S., dar numai în 28 dintre ele variola era endemică. În 1976, numai 2 țări, Etiopia și Somalia, au mai raportat cazuri de variolă. Începind din toamna anului 1977, nu au mai existat zone endemice de variolă în lume.

Sezonul și *clima* pare să influențeze incidența variolei în zonele unde boala era endemică. În zona temperată, numărul de cazuri creștea în lunile de iarnă ; la tropice, boala era mai frecventă în lunile calde și uscate.

Vîrsta nu afecta susceptibilitatea la variolă, într-o comunitate nevaccinată. Boala interesa toate grupele de vîrstă, de la nou-născut la copii și pînă la persoanele de vîrstă înaintată.

Transmiterea era posibilă direct și indirect ; un caz de variolă era contagios de la începutul bolii pînă la detașarea ultimei cruste, probabil chiar 1 lună sau mai mult. Insectele pot acționa ca vectori în contaminarea particulelor virale. O sursă importantă de infecție erau reprezentate de cazurile de variolă atenuată nerecunoscute sau diagnosticate eronat.

Existența unor *virusuri variolice ale maimuțelor*, cu cazuri de transmitere la om, pune problema urmăririi acestei probleme pentru a surprinde eventual, la timp, eventualele adaptări și transmiteri ale acestor virusuri la om.

6.6.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Virusul variolic pătrunde pe căile respiratorii, unde se multiplică în mucoasă, apoi difuzează la ganglionii limfatici regionali, de unde pătrunde în sînge. În timpul *viremiei primare*, care corespunde stadiului prodromal, virusul diseminează către piele și alte organe interne, unde continuă să se înmulțească. *Viremia secundară* se asociază cu eliberarea virusului din variate locuri de multiplicare și marchează începutul bolii eruptive.

Virusul variolic poate fi izolat din sînge, de la bolnavi, cu o zi înainte de apariția rașului și pînă la 8 zile de boală. Toate stadiile leziunilor eruptive de la macule, papule pînă la cruste sînt produse de virusul activ. Secrețiile faringiene conțin virusul din primele zile de raș.

Receptivitatea la variolă este generală. Imunizarea activă este posibilă prin boală sau prin vaccinare. După vaccinare, imunitatea apare la 12—13 zile și persistă 1—10 ani.

Anatomie patologică. Leziunile obișnuite sînt cutanate și ale mucoaselor faringelui și ale tractului respirator superior. Mai pot să apară focare necrotice în ficat, splină, testicule, plămîn și alte organe.

Leziunile histologice ale pielii încep în celulele epiteliale, care apar la început ca un edem urmat de degenerescența citoplasmei cu formarea de vacuole. Lichidul din vacuole se infiltrează cu leucocite polinucleare și bacterii și acesta formează un țesut necrotic, responsabil de formarea pustulelor. Ruptura fibrelor reticulare duce la ombilicarea pustulei și lichidul se absoarbe, leziunea devenind crustă. Crusta cade și, după aprox. 2 săptămîni, epiteliul este regenerat, dar rămîne o cicatrice permanentă.

6.6.4. TABLOU CLINIC

Variola major. *Incubația* este în medie de 12 zile, cu limite de 8—16 zile.

Perioada prodromală durează 2—4 zile. Debutul este brusc, cu frison, febră, cefalee și stare de rău general. Vomismentele apar mai ales la copil, care prezintă des convulsii. Febra urcă pînă la 40° și manifestările se accentuează in a 2-a zi de boală, cînd bolnavul prezintă o stare toxică accentuată, prostrație, delir, stupoare sau chiar comă. În a 3-a zi apare o ameliorare, temperatura scade la 37,8—38°, bolnavul se simte mai bine, dar prezintă de obicei dureri la deglutiție, tuse. Apare un raș peteșial, morbiliform sau scarlatiniform, care dispare în 1—2 zile.

Perioada de erupție. Primele leziuni apar pe mucoasa bucală, faringiană și a căilor respiratorii și produc dureri și tuse. Exantemul apare întîi pe față și pe antebrațe, apoi se întinde pe brațe și trunchi, în special pe spate, iar în final apare pe extremitățile membrelor. Leziunile cutanate sînt macule și apar în a 3-a sau a 4-a zi de boală. Maculele devin papule în cîteva ore, iar în a 6-a zi papulele devin vezicule de 6 mm diametru, înconjurate de o areolă roșie. Între a 7-a și a 9-a zi de boală, veziculele devin pustule, cu diametrul de 8 mm.

În perioada transformării pustuloase a erupției, febra crește din nou și apar dureri intense. În această etapă, bolnavul prezintă un tablou dramatic, cu tegumentele pline de pustule. În a 10-a zi de boală, pustulele încep să se rupă și se usucă, formînd cruste.

Febra și celelalte manifestări se atenuează la sfîrșitul celei de-a două săptămîni. Uscarea leziunilor cutanate se întovărășește de prurit intens și este urmată după 2 săptămîni de căderea crustelor.

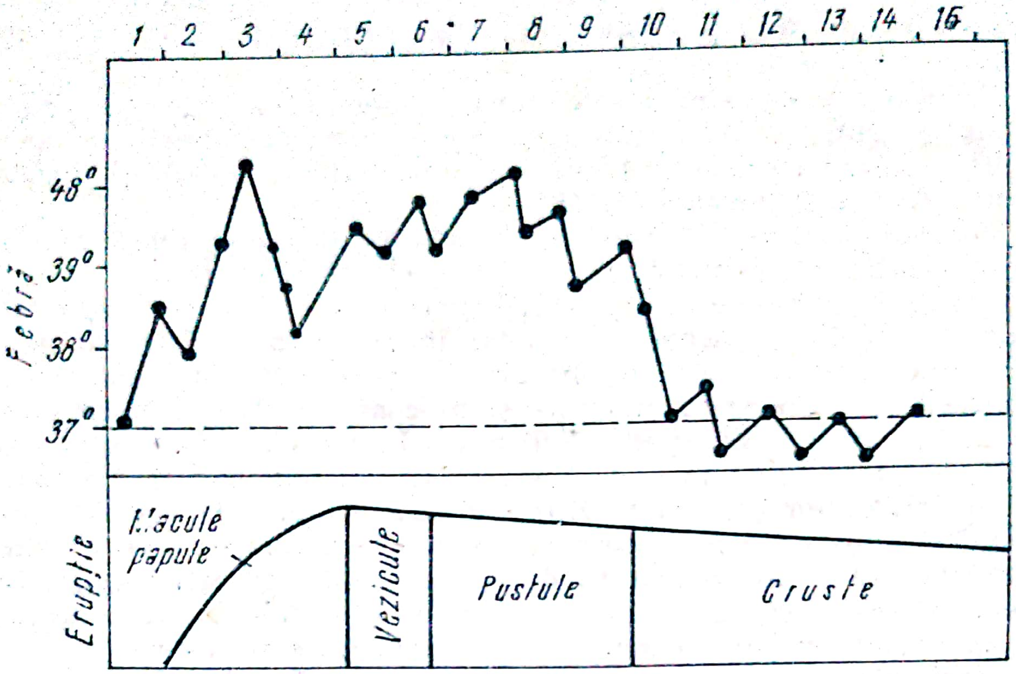


Fig. 6.9. — *Variola.* Schema evoluției clinice.

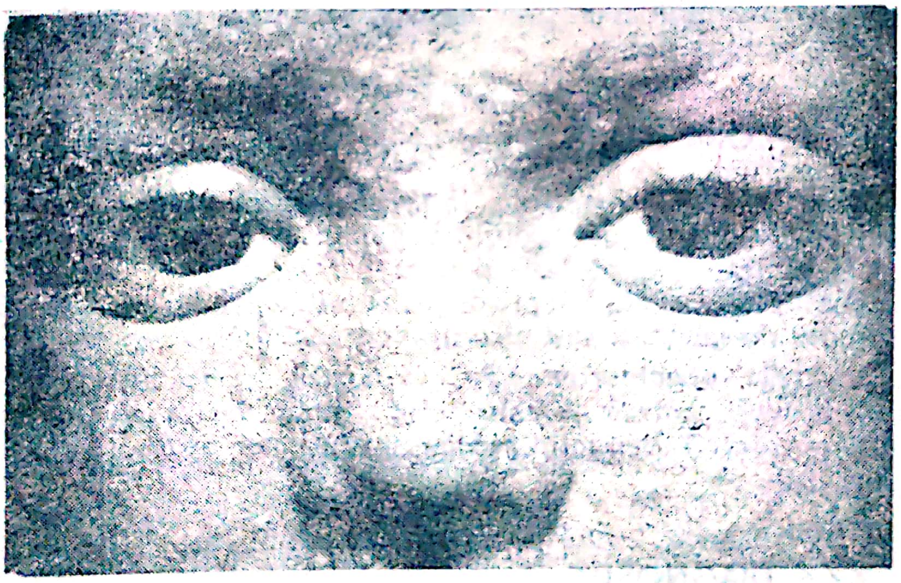


Fig. 6.10. — *Variola.* Erupție monomorfă în stadiul de pustule.

Următoarele elemente sînt caracteristice pentru erupția de variolă :

— pe același segment de corp, există elemente eruptive de același aspect, în același stadiu de dezvoltare ;

— leziunile apar într-o ordine anumită, cuprinzînd întîi fața, apoi membrele superioare (începînd distal), trunchiul (în special spatele), membrele inferioare (începînd distal) ;

— leziunile au distribuție periferică, cu o concentrare mai mare a elementelor în regiunile distale, ca : față, antebrațe și mîini, membre inferioare și picioare. Leziunile sînt mai discrete pe trunchi, brațe și coapse.

Formele clinice sînt foarte variate : forma cu erupție discretă (mortalitate sub 10%), forma cu erupție semiconfluentă (mortalitate 25—50%), forma cu erupție confluentă (mortalitate 50—75%), forma cu erupție hemoragică (mortalitate 100%).

Formele ușoare sînt însoțite de erupții discrete, febră mai mică și au o evoluție mai benignă.

Leziunile hemoragice în variolă pot să apară precoce sau tardiv. În purpura variolică, hemoragiile apar în perioada prodromală, această formă fiind denumită variola neagră, caracterizată printr-o evoluție fulminantă, cu hemoragii cutanate și mucoase și de obicei cu evoluție fatală, chiar înainte de apariția erupției. În variola hemoragică, hemoragiile apar mai tîrziu în stadiul vezicular sau pustular al erupției.

Variola minor *(alastrim).* Este o formă benignă de variolă, cauzată de o tulpină de virus mai puțin virulentă. Incubația este de 15 zile, cu limite între 12 și 20 de zile. Stadiul prodromal este mai benign. Erupția este tipică, discretă și progresează în diversele etape mai repede decît în variola major. Fenomenele generale nu sînt severe.

Varioloidul este o formă clinică greu de deosebit de variola minor. Este o formă ușoară de variolă, care apare la vaccinații antivariolic. Severitatea simptomelor și a erupției variază în raport cu starea de imunitate a bolnavului.

6.6.5. COMPLICAȚII

Complicațiile bacteriene pot interesa tegumentele și tractul respirator : impetigo, furuncule, celulite, pneumonie. Aceste focare infecțioase pot fi punctul de plecare pentru complicații mai severe : septicemie, osteomielită, artrită septică. Infecția secundară a conjunctivei poate fi urmată de keratită sau ulcerație corneană.

Complicațiile nebacteriene pot să apară în tractul respirator și în sistemul nervos central. Acestea sînt : edem laringian cu fenomene obstructive, encefalită demielinizantă, nevrite periferice. De asemenea, pot să apară psihoze.

6.6.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face pe date *epidemiologice* (contact infectant în antecedente), *date clinice* (stare toxică cu hiperpirexie, prostrație, cefalee, evoluție bifazică a febrei, erupție caracteristică) și este confirmat prin *examene specifice de laborator.*

Examenele de laborator specifice, pentru confirmarea diagnosticului, sînt : evidențierea virusului variolic (examen direct pe lamă al frotiului, cu produs de raclaj de la baza veziculelor, colorat cu metoda Gispen sau Gutstein ; examen la microscopul electronic, prin colorație cu acid fosfotungstic al materialului provenit din leziunile cutanate; cultura virusului din leziunile cutanate pe membrana chorioalantoidă a oului embrionat (coloniile caracteristice apar în 2—3 zile); diagnostic serologic (reacția de fixare a complementului, testul de precipitare, testul de hemaglutinoinhibare).

Diagnosticul diferențial este expus în detaliu la cap. „Varicela" (vezi 6.4.7.).

6.6.7. PROGNOSTIC

Variola produsă de virusul variolei major este mai severă decît cea produsă de virusul variolei minor sau alastrimului.

Prognosticul este mai puțin favorabil la vîrstele extreme (copii, bătrîni) și femeile gravide. Persoanele nevaccinate au un prognostic mai sever.

Bolnavii cu prodrom mai benign au un prognostic mai bun, cei cu stare toxică gravă în perioada prodromală evoluează de obicei fatal. Mortalitatea este foarte mare în formele complicate cu encefalită sau septicemie.

6.6.8. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Toți bolnavii sau suspecții de variolă se internează în spital, în condiții de izolare.

Tratament. *Nu există un tratament specific.* Terapia antimicrobiană este indicată numai în complicațiile bacteriene ale pielii, pulmonilor și oaselor. Tratamentul de susținere are o importanță capitală.

Dificultatea la înghițire face pe mulți bolnavi să refuze orice alimentație orală, iar terapia parenterală nu este posibilă din cauza leziunilor cutanate. Din această cauză, o sondă nazogastrică este indispensabilă. Pe această cale, se pot administra soluții hidroelectrolitice și alimentele necesare pentru asigurarea nutriției și a necesităților calorice.

Pentru cefalee și febră se administrează acid acetilsalicilic. Ochii trebuie bine curățați cu soluție fiziologică. În caz de șoc, ca și în formele hemoragice, se impune terapie cu înlocuitori de plasmă și agenți vasopresori.

Profilaxie. *Vaccinarea antivariolică*, cea mai eficientă metodă pentru prevenirea variolei, a condus la eradicarea variolei, declarată în octombrie 1979.

Imunoglobulinele umane specifice anti-variolă au fost utilizate la suspecți și la contacții intimi de variolă.

Methisazona sau N-methylisatin-beta-thiosemicarbazona (Marboran) este o substanță care a fost utilizată cu succes în prevenirea variolei la contacți nevaccinați.

BIBLIOGRAFIE

BAUER I. şi colab. — Prophylactic Treatment of Smallpox Contacts with Methisazone, *Lancet*, 1963, II, 494.

DIXON B. — Smallpox: imminent extinction and an unresolved dilemma, *New Scientist*, 1976, 69, 430.

DUMBELL K. — „Wild white“ viruses and smallpox, *Lancet*, 1974, II, 585.

DUMNELL K. şi colab. — The Laboratory Differentiation between Variola Major and Variola Minor, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1961, 25, 73.

DOGARU D. — Cercetări asupra vaccinării antivariolice a adultului Teză de doctorat, I.M.F.-Bucureşti, 1976.

HENDERSON A. D. — The eradication of smallpox, *Sci. Amer.*, 1976, 235, 25.

KOPLAN J. şi colab. — Treatment of smallpox with adenine arabinoside, *J. infect. Dis.*, 1975, 131, 34.

KRUGMAN S. — Infectious Diseases of children, ediţia a VII-a, Ed. Mosby, 1981.

MACK TH. — Smallpox in Europe (1950—1971), *J. infect. Dis.*, 1972, 125, 161.

MURRAY H. — The Diagnosis of Smallpox by Immunofluorescence, *Lancet*, 1963, I, 847.

SHARP J., FLETCHER W. — Experience with antivaccinia immunoglobulin in the U. K., *Lancet*, 1973, I, 656.

VOICULESCU M. — Variola, o boală care va dispare, *Viaţa med.*, 1975, 4, 1.

*** — Le diagnostic de la variole au laboratoire O.M.S., Genève, 1969.

*** — Laboratory assoc. smallpox-England, *Morbidity and Mortality, Weekly Report*, 1978, 35, 319.

7. BOLI INFECŢIOASE CU POARTA DE INTRARE RESPIRATORIE

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL, dr. ION PREDESCU

7.1. GRIPA

Dr. I. PREDESCU

Gripa (denumită şi influenza), boală infecţioasă acută, determinată de virusul gripal, este caracterizată printr-o contagiozitate extrem de ridicată şi prin manifestări respiratorii şi fenomene toxice generale, deseori severe.

Gripa este cea mai importantă infecţie virală respiratorie, atît prin incidenţă, cît şi prin severitatea îmbolnăvirilor, mai ales la extremele de vîrstă, copii mici şi bătrîni.

Din secolul al XIV-lea, cînd s-au descris primele epidemii, şi pînă astăzi, s-au succedat 31 de pandemii de gripă. În pandemia din 1889—1890, Pfeiffer a descris bacilul *Haemophilus influenzae*, care a fost considerat în mod eronat, ca agent cauzal al gripei, pînă în anul 1933 (cînd a fost izolat virusul gripal tip A). În pandemia de gripă din 1918—1919, s-au înregistrat 12 000 000 de morţi. Ultima pandemie de gripă din 1957—1958 a afectat aprox. 1/3 din populaţia globului, dar mortalitatea a fost de 100 de ori mai mică, faţă de pandemia precedentă.

7.1.1. ETIOLOGIE

Virusul gripal, *Myxovirus influenzae*, face parte din familia *Ortomyxoviridae*. Există 3 tipuri de virus gripal antigenic distincte : *A*, *B* şi *C* (evidenţiate în 1933, 1940 şi, respectiv, 1949). Virusurile gripale sînt pleomorfe ; cel mai adesea virionul gripal are o formă sferică, cu un diametru de aprox. 100 nm, cu un miez (core) dens de 50 nm ; există şi forme filamentoase de circa 1 µm, care nu sînt infecţioase. Suprafaţa virusului este acoperită cu proeminenţe aciculare de 10 nm lungime, care sînt de 2 tipuri, unul cu activitate hemaglutinantă (HA), altul cu activitate neuraminidazică (NA). Proeminenţele HA sînt responsabile de aglutinarea hematiilor, iar cele NA de activitatea de distrugere a receptorilor celulari pentru tipurile *A* şi *B* de virus.

Nucleocapsida virionului conţine ARN (acid ribonucleic) şi are o simetrie helicoidală. Genomul ARN unispiralat este format din 8 segmente.

Structura antigenică. Virusul gripal posedă 2 antigene principale ; antigenul S, situat *în interior*, compus ribonucleoproteic al nucleocapsidei, specific de tip, pe baza căruia se face diferențierea în serotipurile *A, B* și *C ;* antigenul *V*, situat *în înveliș*, conținînd hemaglutinina și neuraminidaza (prezente și în proeminențele aciculare), care conferă specificitatea de subtip (pentru subtipurile serotipului *A)* și de variantă (pentru variantele serotipurilor *A* și *B).*

Hemaglutinina aglutinează hematiile a cel puțin 22 de specii animale ; față de acest antigen apar anticorpi specifici, care inhibă fenomenul de hemaglutinare, ceea ce constituie principiul *reacției Hirst* (de hemaglutinoinhibare sau HAI), prin care pot fi identificate variatele tulpini de virus.

Neuraminidaza ar reprezenta factorul de infecțiozitate și de răspîndire rapidă a fiecărei tulpini virale. Virusul gripal este neutralizat de anticorpii antihemaglutinină, spre deosebire de anticorpii antineuraminidază, care nu neutralizează virusul, dar influențează infecția, probabil prin acțiunea de eliberare a virusului din celule.

Virusul gripal exercită și o acțiune toxică, demonstrată experimental prin inoculări la animale și manifestată clinic prin miocardită, leucopenie și neutropenie.

Virusul gripal este sensibil la lumină, uscăciune, radiații ultraviolete și este distrus cu ușurință de căldură, fenol, formol și agenți oxidanți.

Virusul gripal se cultivă pe celule renale de maimuță Rhesus, pe alte culturi de celule și pe oul embrionat. Infecția experimentală se poate realiza la șoarece, dihor, primate, cai și multe specii de păsări.

Clasificare. După antigenul *S*, s-au diferențiat 3 tipuri antigenic distincte de virus gripal : *A, B* și *C*. Serotipul *A*, cel mai puțin stabil, prezintă 3 subtipuri A_0, A_1, A_2 și numeroase variante, în funcție de antigenul *V*. Tipul *B* este mai unitar antigenic, intermediar din acest punct de vedere între *A* și *C ;* nu are serotipuri, ci determină numai variante antigenice minore. Tipul *C* nu prezintă variații antigenice, avînd un singur antigen stabil.

Nomenclatura virusurilor gripale, recomandată de O.M.S., în 1971, cuprinde pentru fiecare tulpină circulantă următoarele indicative : tipul antigenic de ribonucleoproteină *(A, B, C)*, locul geografic unde a fost izolat prima dată, numărul de ordine al tulpinii, anul primei izolări, iar între paranteze, simbolurile identității antigenice ale subtipului de hemaglutinină și ale subtipului de neuraminidază. Exemple A/Port Chalmers/1/73 (H_3N_2) ; A/New Jersey/8/76 ($Hsw1N_1$) ; A/URSS/90/77 (H_1N_1) ; A/Brazil/11/78 ; B/Hong-Kong 5/72. La tulpinile izolate de la diverse specii animale (porc, cai, păsări), se adaugă la antigenele superficiale *H* și *N*, denumirea speciei gazdă (de ex., Hsw_1 de la A/New Jersey). În 1980, O.M.S. a propus noi indicative pentru denumirea subtipurilor de hemaglutinină și neuraminidază ale virusurilor gripale *A*, cu excluderea indicativului speciei-gazdă, în rest rămînînd în vigoare nomenclatura din 1971. De ex. Hsw (swine, porc) devine H_1, împreună cu H_0 și H_1 din sistemul 1971 ; Heq_1, Hav_1 devin H_7 ; Nav_2, Nav_3 devin N_3 etc.

Nomenclatura recentă (1980) propune 12 subtipuri de hemaglutinină, notate de la H_1 la H_{12} și 9 subtipuri de neuraminidază, de la N_1 la N_9, în care se includ și cele izolate de la variatele specii animale, făcînd să nu mai fie necesară specificarea acestora.

Cronologic, subtipul A_0/PR/8/34 (H_1N_1 după nomenclatura din 1980) a circulat între 1934 și 1946 ; subtipul A_1 (FM) 1/47 (H_1N_1) a prevalat între 1947 și 1956 ; subtipul A_2/Japan/305/57 (H_2N_2), asiatic, a provocat pandemia din 1957—1958 și a circulat prevalent pînă în anul 1968, cînd a fost inlocuit de varianta A_2/Hong-Kong/8/68 (H_3N_2), care a determinat o mare epidemie și a dominat pînă în 1972. În 1977—1979, a apărut o nouă variantă a subtipului A_1 și anume : A/URSS/90/77 (H_1N_1), similară celei din 1947, care a determinat o epidemie în Asia și în Europa. Această ultimă variantă, circulă împreună cu A/Texas/1/77 (H_3N_2), A/Brazil/11/78 (H_1N_1) și altele mai vechi.

Îndeosebi, serotipul *A* de virus gripal se caracterizează printr-o mare variabilitate, exprimată prin apariția de frecvente subtipuri și variante antigenice. Variațiile antigenice ale virusului gripal sînt de două feluri : majore (antigenic shift = schimbări antigenice), care se produc la 10—14 ani interval, determinînd epidemii mari sau pandemii, și minore (antigenic drift), care apar mai des, la cîtiva ani, generînd epidemii prin variantele respective, apărute între pandemii.

Modificările antigenice s-ar datora, după unii, redistribuției fracțiunilor antigenice (în număr de 15—78 pentru serotipul *A)*, existente în învelișul particulei virale, sub influența unui proces de selecție imunologică Așezarea diferită ar conduce la formarea de virusuri cu configurații antigenice noi, față de care marea majoritate a populației nu este imună. Variantele majore apar atunci cînd antigenele dominante sînt relativ noi pentru cea mai mare parte a populației.

După alții, apariția de noi variante de virus gripal s-ar datora unor mutații în structurile antigenice de suprafață ale virusului gripal. După o altă ipoteză, apariția unor noi virusuri gripale și-ar avea originea în virusurile gripale ale animalelor, care ar putea fi potențial transmisibile la om ca atare sau prin recombinare cu virusurile gripale umane.

7.1.2. EPIDEMIOLOGIE

Gripa este răspîndită pe întregul glob. Gripa poate apărea *sporadic* sau poate genera *epidemii* sau *pandemii*. Epidemiile mari și pandemiile sînt provocate de subtipurile și variantele tipului *A* de virus gripal. Tipul *B* determină epidemii mai restrînse și mai rare. Tipul *C* provoacă îndeosebi cazuri sporadice și contează mai puțin în epidemia gripei. Izbucniri limitate de îmbolnăviri cu tipul *C* pot să apară la copiii mici și în cazărmile de tineri militari. În epidemiile de gripă, este afectată aprox. 10—30% din populație, iar în pandemiile extinse pe mari zone geografice, este afectată 50—70% din populație. Epidemiile cu virusul *A* se succed la intervale de 2—3 ani, cele cu virusul *B* la 4—6 ani, iar pandemiile masive la 10—40 de ani.

Distribuția pe grupe de vîrstă este aceeași pentru toate cele 3 tipuri de virus gripal. Morbiditatea cea mai ridicată se înregistrează, în majoritatea epidemiilor, la copiii între 5 și 9 ani vîrstă ; urmează în ordinea incidenței îmbolnăvirilor grupa de vîrstă sub 5 ani și, foarte apropiată de aceasta, vîrsta de 9—15 ani. Există variații importante în privința distribuției pe grupe de vîrstă de la o epidemie la alta și de la o pandemie la alta. În general, copiii care nu au trecut prin epidemiile anterioare și care nu au deci o „experiență imunologică“, față de variatele subtipuri și variante de virus gripal, sînt cei mai receptivi și dețin cea mai ridicată rată a infecției. Astfel, în epidemia din 1977, cu o nouă variantă de virus, similară celei din 1947, au fost afectați mai ales copiii născuți după 1951, deci cei care nu au trecut prin epidemia din 1947—1951. Cu înaintarea în vîrstă, se dobîndesc anticorpi față de succesivele tulpini dominante de virus gripal. În paralel, se dezvoltă „goluri“ tot mai mari în imunitatea comunității față de antigenele virale, care au prevalat cînd segmentele vîrstnice ale populației erau tinere. Sugarii în primele săptămîni de viață sînt protejați față de gripă prin anticorpii materni transmiși transplacentar ; aceștia dispar în decursul primei luni de viață.

Mortalitatea prin gripă variază după epidemie, în funcție de frecvența formelor severe (toxice), prezența condițiilor socio-economice precare, incidența complicațiilor, în primul rînd pulmonare (bronhopneumonii și pneumonii postgripale) Mortalitatea este mai mare la extremele de vîrstă, copiii mici și bătrînii, la persoanele cu „risc crescut“, tarați, bolnavi cronici cu afecțiuni pulmonare, cardiace, la diabetici, hepatici, precum și la gravide.

Sezonul rece favorizează izbucnirea epidemiilor de gripă, care apar preponderent iarna și la începutul primăverii. Epidemiile de gripă pot apărea însă și în alte sezoane.

Sursa de infecție este reprezentată de persoanele infectate : bolnavi, cei cu infecții inaparente și purtători sănătoși, de virus gripal. Se discută foarte mult și se cercetează insistent posibilitatea existenței unui rezervor animal de virus gripal pentru om, reprezentat prin virusurile gripale, ecvine, porcine și aviare.

La originea epidemiilor și pandemiilor de gripă, stă apariția unor noi variante sau subtipuri de virus gripal, cu o configurație antigenică nouă, față de care marea majoritate a populației nu posedă anticorpi protectori. Golurile, breșele mari în structura imunității specifice a populației („profilul imunologic“ la un moment dat), cu prezența unor titruri joase de anticorpi, față de o anumită tulpină de virus, care circulă în alte părți ale globului, avertizează asupra unei potențiale izbucniri epidemice. Între epidemii, tulpinile de virus gripal se mențin sub formă endemică prin îmbolnăviri sporadice, infecții inaparente și purtători de virus.

Transmiterea gripei se realizează direct, prin picături Flügge, răspîndite în aer, și indirect, prin obiecte proaspăt contaminate cu secreții nazofaringiene infectante.

Contagiozitatea gripei este mare, răspîndindu-se rapid în colectivitățile de copii, în primul rînd școlare. Dezvoltarea actuală a mijloacelor rapide de transport face ca, în numai cîteva săptămîni, gripa să se propage pe zone întinse ale globului pămîntesc. Durata contagiozității unui caz de gripă este de 3—5 zile.

Receptivitatea față de gripă este universală, în cursul unei epidemii putînd fi afectate toate grupele de vîrstă.

Imunitatea este specifică pentru tipul de virus, care a determinat îmbolnăvirea (mai precis față de „mozaicul“ antigenic al tulpinii cauzale). În consecință, apar în sînge anticorpi specifici față de antigenul nucleocapsidic *S* (anti-*S*) și față de antigenele din învelișul virusului (anti-hemaglutinine și anti-neuraminidază). Anticorpii anti-*S* se evidențiază prin reacția de fixare a complementului, utilă în diagnosticul de laborator al gripei ; ei nu protejează împotriva infecției gripale. Numai anticorpii anti-hemaglutinină neutralizează virusul și conferă rezistență față de gripă. Anticorpii anti-neuraminidază împiedică răspîndirea virusului de la celulele infectate la cele normale, atenuînd boala, dar nu neutralizează virusul. Testarea acestor anticorpi (tiparea și titrarea lor) se realizează prin : testul de neutralizare, testul de inhibiție a hemaglutinării (HAI) și reacția de fixare a complementului. În primoinfecția gripală, se elaborează anticorpi IgM, care au rol în reacția de hemaglutinoinhibare și reacția de fixare a complementului ; anticorpii HAI responsabili de răspunsul anamnestic (secundar) aparțin clasei IgG. În funcție de configurația antigenică a capsulei virale (antigenul *V*), pot apărea — pe lîngă anticorpii omologi — și anticorpi eterologi, față de alte tulpini înrudite antigenic, agenți ai unor infecții anterioare, realizîndu-se astfel răspunsuri imunologice de „redeșteptare“.

Între titrul anticorpilor serici și rezistența față de gripă există o corelație evidentă, dar mai importantă este cantitatea anticorpilor virulicizi din secrețiile căilor respiratorii (prezența de IgA secretorii specifice pentru virusul gripal). De asemenea, un rol important în rezistența față de gripă pare să aibă producția locală, în căile respiratorii, de interferon, care împreună cu alți factori locali, de ordin celular, ar constitui prima linie de apărare împotriva infecției gripale.

7.1.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Cu picăturile infectante, virusul gripal ajunge la *mucoasa căilor respiratorii,* declanșînd infecția gripală, prin pătrunderea și multiplicarea lui în celulele epiteliale. Neuraminidaza virusului reduce vìscozitatea mucoasei, care acoperă tractul respirator, lăsînd descoperiți receptorii celulari, ușurînd astfel pătrunderea virusului și scurgerea secreției fluide conținătoare de virus către căile respiratorii inferioare. Dacă la poarta de intrare există anticorpi specifici, infecția poate fi oprită, avortată. Aceasta se poate realiza în prezența unor titruri ridicate de anticorpi serici și/sau în prezența anticorpilor locali IgA secretorii.

Acțiunea predominantă a virusului gripal se exercită asupra mucoasei respiratorii, generînd sindromul respirator al gripei.

Histopatologic, se constată inflamația căilor respiratorii superioare cu infiltrația de celule mononucleare și edem submucos, distrugerea celulelor epiteliale ciliate și descuamarea acestora în lumen. Afectarea arborelui traheobronșic, intensă în unele cazuri, se remarcă microscopic prin edem al mucoasei, prezența de zone hemoragice și ulcerații, acoperite cu secreții vìscoase mucopurulente, realizîndu-se în forma cea mai gravă tabloul de laringotraheită obstruantă. Dacă infecția se extinde la parenchimul pulmonar, se produc leziuni inflamatorii interstițiale, cu ingroșarea pereților alveolari și dificultăți de hematoză, uneori completate cu necroze ale epiteliului bronșiolelor și alveolelor sau tablou de alveolită serohemoragică în lobii pulmonari inferiori. Pneumonia gripală primară se însoțește de hiperemie pulmonară intensă cu edem generalizat (forma edematoasă asfixiantă a gripei cu edem pulmonar). Prin suprainfecție bacteriană secundară, se realizează tabloul de pneumonie mixtă.

Pe lîngă acțiunea predominantă asupra mucoasei respiratorii, virusul gripal exercită o *acțiune toxică generală* asupra întregului organism, probabil prin revărsarea în sînge a produselor de dezintegrare a celulelor afectate de virus, realizînd sindromul de intoxicație generală, exprimat prin febră, cefalee, dureri musculare, astenie, adinamie.

Viremia în gripă este probabil foarte rară. Astfel, a fost probată, de unele cercetări, în perioada de incubație a gripei. Existența viremiei este demonstrată și prin prezența anomaliilor congenitale la copiii născuți din mame, care au suferit de gripă în cursul graviditășii, îndeosebi în primul trimestru al sarcinii.

Dovedirea răspîndirii extrapulmonare a virusului gripal, prin izolarea lui, pe lîngă plămin, din sistemul nervos central și din ficat, argumentează de asemenea existența viremiei. Aceasta se produce în cazurile cînd organismul nu răspunde prompt prin anticorpi neutralizanți în sînge sau cînd apărarea locală, la nivelul mucoasei căilor respiratorii, este insuficientă, mai ales din cauza producției slabe de interferon.

În formele severe de gripă, se pot produce leziuni ale diferitelor țesuturi și organe : miocard (leziuni de degenerescență și miocardită interstițială), ficat (intumescență tulbure și degenerescență grasă), sistem nervos central (tablou histopatologic de encefalopatie, mai rar de encefalită), corticosuprarenală (focare de necroză cu insuficiență suprarenală). Gripa poate provoca de asemenea leucopenie, hiperpermeabilitate capilară și chiar sindrom hemoragic.

7.1.4. TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al gripei variază larg atît în funcție de tipul epidemic de virus și patogenitatea lui, cît și în funcție de situația organismului infectat și de tipul florei bacteriene de suprainfecție, care se asociază frecvent, determinînd variate complicații, predominant pulmonare.

Gripa simplă. *Incubația minimă* este sub 24 de ore, în medie de 1—3 zile, maximă de 4 zile.

Debutul este brusc, uneori brutal, cu frison, febră rapid ascendentă, cefalee, mialgii puternice și astenie marcată, semn important la copil, deoarece îl obligă să rămînă la pat. Debutul apoplectiform cu lipotimie, colaps și moarte în 24—48 de ore, observat în unele pandemii, apare mai rar, dar posibil și la copilul mic ; adeseori, scapă însă diagnosticului etiologic de gripă.

Perioada de stare este dominată de manifestările generale toxice, în timp ce sindromul cataral respirtor poate fi discret la început sau chiar absent în unele cazuri.

Febra este ridicată (la copil mai mult decît la adult) şi durează în medie 3—5 zile, cu extreme 1—7 zile. Durata febrei peste 5—7 zile atrage atenţia asupra unei complicaţii sau a unei erori de diagnostic. Curba termică prezintă adeseori, în gripă, un aspect bifazic, realizînd aşa-numitul „V" gripal.

Faciesul este moderat congestionat, conjunctivele sînt injectate, ochii lăcrimoşi, strălucitori. Copilul prezintă fotofobie. Herpesul labial este mai puţin frecvent la copilul mic. Tegumentul este uşor congestionat, iar în unele cazuri prezintă tulburări vasomotorii, cu apariţia de macule congestive pasagere, reprezentînd aşa-numitul raş gripal.

Cefaleea este constantă şi intensă, cu localizare particulară în regiunea frontală şi supraorbitală, reprezentînd un simptom important, care orientează spre diagnosticul de gripă.

Durerile globilor oculari spontane şi la presiune, sînt caracteristice pentru gripă ; la copilul mic, acestea se exprimă prin reducerea motilităţii globilor oculari.

Durerile musculare puternice, cu senzaţie de „zdrobire musculară" (aşa-numita stare de curbatură), predominînd lombalgiile, rahialgiile şi durerile în muşchii cefei, sînt de asemenea relativ caracteristice gripei, dar ca orice senzaţie subiectivă, greu exprimabilă la copilul sub 2—3 ani vîrstă. De altfel, se pare că starea de curbatură este mai puţin exprimată la copil.

Astenia accentuată mergînd pînă la adinamie, este constantă şi în perioada de stare. Mai pot să apară : agitaţie psihică, tulburări de somn, insomnie sau somnolenţă, irascibilitate, iar la şcolari depresie şi melancolie.

Manifestările respiratorii sînt uzuale, dar uneori — mai rar la copil — ele pot lipsi complet, realizîndu-se tipul de gripă uscată „acatarală". În mod obişnuit, este prezentat catarul nazal şi nu lipseşte aproape niciodată congestia intensă faringiană, uneori strict delimitată „în bandă", extinsă de la o amigdală la alta.

Gripa se însoţeşte frecvent de manifestări de laringotraheită, şi anume : senzaţie de arsură (gîdilitură) retrosternală, tuse frecventă, uscată, obositoare, disfonie (răguşeală) sau chiar afonie. Inflamaţia căilor respiratorii coboară către bronhii ; apar semne de bronşită, cu raluri bronşice difuze şi dureri toracice.

Cardiovascular, se constată un puls regulat, cu tendinţă la bradicardie relativă, mai rar evidenţiată la copil. Zgomotele cardiace sînt uşor asurzite, tensiunea arterială scade. Modificările ECG, semnalate la adult, au fost mai puţin sesizate la copil.

Manifestările digestive, mai accentuate în unele epidemii, sînt în general rare şi constau în inapetenţă, greţuri, vărsături. Limba este uscată, acoperită cu un depozit alb, realizînd aspectul caracteristic de „limbă de porţelan". În formele severe, uneori, este afectat ficatul, constatîndu-se creşteri moderate ale transaminazelor şi urobilinogenului. Splina este normală sau uşor mărită.

Urinar, rareori, se constată o albuminurie ușoară, trecătoare și hematurie discretă.

Manifestări hemoragice apar în formele severe de gripă. Uneori, chiar la debut apare epistaxis, cea mai frecventă manifestare hemoragică la copil. Sputele sanguinolente apar mai rar la copil ; la fetițele mai mari și la adolescente, se produc menstruații prelungite.

Tabloul sanguin arată leucopenie cu limfocitoză, neutropenie și hipo- sau aneozinofilie. Dacă apar complicații bacteriene, se constată leucocitoză cu neutrofilie. Numărul trombocitelor este scăzut. Viteza de sedimentare a hematiilor este ușor accelerată.

Evoluție. În mod obișnuit, după 3—5 zile febra cedează. Scăderea febrei se însoțește de transpirații abundente și dispariția manifestărilor din perioada de stare.

Perioada de convalescență se caracterizează prin persistența asteniei, uneori foarte marcată la copil, și printr-o accentuată stare de anergie, foștii bolnavi fiind deosebit de receptivi la variate infecții bacteriene.

Forme clinice :

După *etiologie:* gripă cu *virus A,* gripă cu *virus B,* gripă cu *virus* C.

Între gripa cu virus *A* și cea cu virus *B,* nu există deosebiri semnificative clinic. Gripa cu virus C are în general o evoluție mai ușoară, apropiată de guturai sau de „răceala comună“.

După *intensitatea* simptomelor :

— *forme fruste,* mai frecvente la copiii mari și la tineri, cu simptomatologie ștearsă, pasageră ;

— *forme ușoare,* cu manifestări toxice generale reduse ;

— *forme atipice,* între care formele „uscate“ fără catar respirator, manifestate mai ales prin astenie, aparent nejustificată prin altă simptomatologie asociată la copil, sau formele cu manifestări predominant neurologice (cefalee intensă, fotofobie, irascibilitate, hiperestezie) sau predominant digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale, hepatosplenomegalie moderată) ;

— *forme medii* sau *comune,* tipul descris ;

— *forme toxice* și *hipertoxice,* cu accentuarea extremă a semnelor toxice generale, uneori cu evoluție fulgerătoare și moarte subită. Formele severe de gripă apar la persoane cu risc crescut : copii mici, copii cu malformații cardiace congenitale (la aceste categorii există riscul de moarte subită), bolnavi cardiovasculari și respiratori cronici, diabetici, gravide, bătrîni.

7.1.5. COMPLICAȚII

Complicațiile gripei pot fi determinate fie de *virusul gripal,* fie de *suprainfecții bacteriene.*

La copil, complicațiile apar mai ales în cursul pandemiilor, cele mai frecvente fiind cele respiratorii.

Complicații respiratorii. *Laringita acută gripală, mai ales obstruantă,* cu caracter sufocant, denumită și crup gripal, prezintă o mare gravitate la copilul mic. La această vîrstă, tabloul clinic este de cele mai multe ori dramatic. Crupul survine mai frecvent la sexul masculin, debutează cel mai adesea brutal, în cursul nopţii, cu disfonie, care evoluează rapid către afonie, cu cornaj şi tiraj marcat supra- şi substernal, agitaţie extremă, cianoză, sufocaţie şi senzaţia de moarte iminentă. Evoluţia este severă, impunînd intervenţia terapeutică de urgenţă, 1/3 din cazuri necesitînd traheostomie. Insuficienţa respiratorie acută obstructivă este favorizată de condiţii anatomice (ingustimea lumenului laringian la copilul mic) şi determinată de fenomene inflamatorii la nivelul mucoasei laringiene, care accentuează obstrucţia şi blochează căile respiratorii prin secreţii vîscoase, greu de eliminat.

Laringotraheita obstruantă gripală apare cînd inflamaţia cuprinde şi traheea, prezenţa de zone ulcerate şi depozite mucopurulente însoţindu-se de dureri intense retrosternale şi sufocaţie.

Bronşita capilară sau *bronşita obstruantă* sau *catarul sufocant* aapre mai frecvent la extremele de vîrstă : sugari şi copii mici şi bătrîni. Este o complicaţie gravă, cel mai adesea letală (la copii şi bătrîni).

Pneumonia gripală, determinată de virusul gripal, este mai rară la copii, decît la adulţi. Apare mai ales la începutul bolii, cel mai adesea la o zi de la debutul gripei. În general, are evoluţie severă şi se manifestă cu dispnee intensă, polipnee, tuse şi expectoraţie mucosanguinolentă, cianoză. La ascultaţie, se percep raluri subcrepitante difuze, iar radiologic se constată aspect de plămîn edematos, cu înceţoşare pulmonară, asemănătoare unui edem pulmonar acut, sau aspect diseminat, cu opacităţi nodulare diseminte, de tip granulic sau focare multiple de aspect vătos. Bolnavul poate sucomba rapid sau în cîteva zile, cu cianoză de nuanţă roşie-albastră „lilas" (facies „heliotropic") şi colaps. La necropsie, se izolează din plămîni virusul gripal. Nu se constată prezenţa bacteriilor patogene în spută.

Pneumonia mixtă reprezintă cea mai frecventă complicaţie a gripei produsă prin supraadăugarea unei infecţii bacteriene. Ponderea cu care intervin diverşii agenţi microbieni variază. De ex., în pandemia din 1957—1958, a dominat stafilococul ; în epidemiile ulterioare, s-a situat pe primul loc ca frecvenţă Haemophilus influenzae şi pneumococul. În ordinea incidenţei, s-au izolat şi Klebsiella pneumoniae şi streptococul.

Pneumonia bacteriană, care complică o gripă, prezintă aspectele clinice şi mai ales radiologice caracteristice etiologiei microbiene supraadăugate. Agenţii bacterieni incriminaţi pot fi în ordinea frecvenţei : pneumococul, stafilococul, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, streptococul.

Complicaţii cardiovasculare. *Miocardita*, în general tranzitorie, poate fi uneori severă, cu evoluţie letală, constituind una din cauzele morţii subite la sugar şi la copilul mic. Pe ECG, se constată modificări ale undei *T* şi ale segmentului *ST*.

În unele cazuri, apare *insuficienţa circulatorie periferică*, mai uşor sau mai greu — uneori imposibil — redresabilă.

Complicații neurologice. *Encefalita gripală,* posibilă și primară la copil (vezi și *10.7.6.2.*), cel mai frecvent secundară (vezi și *10.7.8.*), este mai frecventă decît *meningita gripală,* care este foarte rară.

Mielita, paraliziile de nervi cranieni, nevritele periferice, poliradiculonevrita, nevralgii variate apar rar.

Unele din aceste complicații apar precoce și pot fi atribuite virusului gripal (encefalite, nevrite), altele apar tardiv, după 10—15 zile de la debutul bolii (encefalite, mielite, poliradiculonevrite), constituind complicații postinfecțioase și avînd probabil, o patogenie alergică. Histopatologic, în encefalita gripală, leziunile sînt de tipul unei leucoencefalite demielinizante, care răspund favorabil la tratamentul cu corticosteroizi.

Sindromul Reye, encefalopatie neinflamatorie acută cu degenerescență gravă a ficatului și a altor viscere, a fost corelat de asemenea cu etiologia gripală.

Alte complicații. Complicațiile bacteriene otorinolaringologice sînt foarte frecvente la copil, în majoritatea epidemiilor de gripă, și anume : *otită* la copilul mic, *angină* și *sinuzită* la copilul mai mare.

Tiroidita și *orhita* apar rareori, ridicînd probleme dificile de diagnostic pozitiv etiologic. *Nevrita optică* și *nevrita auditivă,* mai frecventă decît precedenta, este adesea unilaterală. Excepțional de rar, apar *mioglobinurie* și *parotidită.*

Gripa și sarcina. Gripa evoluează mai sever la gravide, la care letalitatea este mai mare. În privința efectului virusului gripal asupra embrionului, părerile sînt diferite și rezultatele cercetărilor discordante. Considerăm că este de reținut posibilul rol teratogen al gripei, survenită la gravide în primul trimestru de sarcină. Transmiterea transplacentară a virusului gripal a fost demonstrată prin izolarea virusului gripal din plămînul unor nou-născuți.

7.1.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Nu este posibil pe baza *datelor clinice,* întrucît nu există semne clinice patognomonice de gripă și aceasta cu atît mai mult la copil. Din această cauză, diagnosticul clinic al gripei sporadice este deosebit de dificil. În epidemii, *datele epidemiologice,* corelate cu tabloul clinic orientează către un diagnostic de mare probabilitate. Diagnosticul de certitudine se realizează numai prin *examene de laborator* virusologice și serologice.

Izolarea virusului gripal nu reprezintă o metodă de rutină, dar este utilă pentru precizarea etiologiei unei epidemii sau a unor cazuri dificile. Izolarea virusului gripal se poate efectua din exsudatul faringian sau din secrețiile nazale, recoltate în primele 1—3 zile de boală, prin inoculări pe oul embrionat sau pe culturi de țesuturi, îndeosebi culturi primare de celule renale de maimuță Rhesus ; sau se pot folosi animalele de laborator, dihorul alb, șoarecele etc.

Identificarea virusului gripal se realizează prin reacția de fixare a complementului, în vederea stabilirii tipului : *A*, *B* sau *C* și prin reacția de inhibare a hemaglutinării (HAI), pentru cunoașterea subtipului sau variantei de virus circulant. Reacția de inhibare a activității neuraminidazei permite caracterizarea neuraminidazei tulpinii de virus gripal izolate și clasificarea ei.

Imunofluorescența permite evidențierea virusului gripal în 3 ore de la primirea probei (secreție nazală sau exsudat faringian), în timp ce creșterea virusului pe culturi de țesuturi poate da rezultatul după 3 zile. După inoculare pe oul embrionat, virusul gripal poate fi decelat după 12 ore, prin folosirea anticorpilor fluorescenți.

Examenele serologice reprezintă metodele de uz practic, pentru diagnosticul etiologic al gripei. Ele se efectuează pe seruri-pereche, prima probă în primele 1—3 zile de boală, iar a doua în convalescență, la un interval de cel puțin 10—14 zile, față de prima probă. În mod curent, se utilizează : reacția de fixare a complementului (RFC), pentru care se folosește antigenul *S*, de grup, și reacția de inhibare a hemaglutinării (HAI), denumită și reacția Hirst (cea mai folosită). O creștere de 4 ori a titrului (la nevaccinați) este semnificativă pentru diagnosticul de gripă.

Se mai folosesc pentru serodiagnosticul gripei : reacția de inhibare a neuraminidazei, testul imunodifuziei radiale în gel.

Rinocitodiagnosticul gripei inițiat de Koleadițkaia, în 1947, modificat ulterior, permite actualmente, cu colorația Pavlovski, punerea în evidență de celule epiteliale cu incluzii gripale de structură ribonucleică, în 80% din cazurile de gripă, în primele 3—4 zile de boală.

Diagnostic diferențial. Acesta se face, în primul rînd, cu toate celelalte viroze respiratorii. În general, se abuzează de diagnosticul de „gripă“, care se aplică cu destulă ușurință unei game largi de infecții virale respiratorii, de altă etiologie decît gripală. Trebuie renunțat la diagnosticul de „stare gripală“, care se mai folosește încă, întrucît acest termen este impropriu, necorespunzător din punct de vedere științific, și confuz. În lipsa unei etiologii precizate, este preferabil diagnosticul de sindrom clinic (rinofaringită, laringită, bronșită), însoțit de specificarea de etiologie probabil virală.

Diagnosticul diferențial al gripei se face, în primul rînd, cu *alte boli virale respiratorii* și anume :

— *Infecții cu rinovirusuri* (virusuri mici, ARN unispiralat, familia picornoviridae, 111 serotipuri).

Guturaiul, coriza sau *răceala comună* este una din cele mai frecvente infecții ale omului, cu incidență mai mare la copilul sub 5 ani și la adenoidieni, care ajung să facă cîte 6—7 episoade pe an. Simptomatologia clinică este mai redusă decît în gripă : subfebrilitate, indispoziție, nas înfundat, strănut, ușoară durere la deglutiție, rinoree abundentă seromucoasă, în primele 24—48 ore, apoi mucopurulentă prin suprainfecție bacteriană ; faringe hiperemic, conjunctive congestionate ; răgușeală, tuse uscată, iritantă. Boala durează 6—7 zile ; la copil, apar frecvent complicații prin suprainfecție secundară bacteriană (otite, sinuzite, adenite, laringite, traheobronșită, bronhopneumonie).

— *Infecții cu virusuri paragripale* (ARN, familia paramyxoviridae, 4 tipuri). Virozele paragripale sînt mai frecvente și mult mai severe la copil. Se pot manifesta ca : *rinită și rinofaringită*, cu febră mică și evoluție ușoară ; *crup paragripal* (laringită sau laringotraheită acută obstruantă), determinat în special de tipurile 1 și 2 (40% din laringitele virale ale copilului sînt determinate de virusurile paragripale) ; evoluție alarmantă la copilul mic, prin caracterul obstruant și sufocant ; *bronșită și bronșiolită acută ; bronșita capilară sufocantă*, cu stare toxică, care apare frecvent la nou-născut și la sugar și are o evoluție gravă ; *bronhopneumonia*, frecventă la copilul mic, sub 2 ani vîrstă și evoluează sever. Tusea are uneori caracter asemănător cu tusea convulsivă. Diagnosticul etiologic se face prin izolarea virusurilor paragripale din secreție nazală sau din exsudatul faringian și prin reacții serologice.

— *Boli produse de virusul sincitial respirator* (virusul ARN, familia paramyxoviridae, genul paramyxovirus). Este unul din cei mai importanți agenți patogeni ai căilor respirtorii în primele 6 luni de viață. Receptivitatea față de acest virus este foarte mare la sugari, la care determină îmbolnăviri grave, ca și la copilul mic. Incubația este de 3—7 zile, mai lungă decît în gripă, guturai, boli paragripale. Spectrul clinic este variabil, de la infecții ale căilor aeriene superioare (rinită, faringită) la laringită acută obstruantă (crup), bronșită, bronșiolită, pneumonie. Bronșiolita la sugar evoluează dramatic, cu tabloul de catar sufocant, sfîrșind adesea letal. Pneumonia, gravă la sugar și la copilul mic, poate provoca, ca și bronșiolita, moarte subită cu colaps. La copilul mare și la adult, determină infecții ușoare, rinită, faringită, laringită. Precizarea diagnosticului etiologic se face prin : izolarea virusului (inocularea secrețiilor respiratorii pe culturi de țesuturi și rezultat tardiv după 2—3 săptămîni) ; examenul prin imunofluorescență al exfoliatului din celulele nazofaringiene, cu rezultat pozitiv în 70—90% din cazuri, în 1—2 ore de la primirea materialului ; reacții serologice (reacția de fixare a complementului și testul de neutralizare).

— *Infecții cu adenovirusuri* (virusul ADN, familia adenoviridae, 34 tipuri umane și 12 animale, tipurile umane 1—8 și 14—21 au importanță deosebită în patologia umană). Infecțiile adenovirale prezintă un mare polimorfism clinic. determinînd sindroame respiratorii și extrarespiratorii variate și anume : *infecții ale căilor respiratorii superioare* (rinită, laringită, laringotraheobronșită, tipurile 3, 4, 7, 14, 21) ; *pneumonie* adenovirală ; un *sindrom similar tusei convulsive* (tipurile 1, 2, 3, 4, 5,), nediferențiabil clinic de tusea convulsivă, decît numai prin examene microbiologice și serologice ; *faringita acută febrilă*, asociată sau nu cu amigdalită acută, (tipurile 1—7), cu hiperemie faringiană difuză și vezicule mici pe vălul palatin, cu depozite pultacee discrete pe amigdale și limfadenită cervicală : *infecții latente*, la copilul mic cu persistență îndelungată de ani (faringită cronică, cu adenită și tonsilită cronică : tipurile 2, 3, 5, mai frecvent) ; *febra faringoconjunctivală* (denumită și APC, adenofaringoconjunctivită), care apare frecvent vara, producînd epidemii la copil (tipul 3 cel mai frecvent ; alte tipuri 7, 14) ; *conjunctivita și keratoconjunctivita*, mai frecvente la copiii mari și adulți, uneori în epidemii (tipurile 8, 7, 3, 6), cu iritație conjunctivală, senzație de „nisip în ochi“, cu congestie oculară intensă („ochi de șantier“), asocierea keratitei se însoțește de fotofobie puternică ; *boală febrilă de tip gripal*, implicată cel mai direct în diagnosticul diferențial cu gripa ; *boală febrilă cu exantem* rubeoliform sau rujeoliform (tipurile 4 și 7).

Diagnosticul etiologic se realizează prin izolarea adenovirusurilor din spălătură nazofaringiană, spută, secreții conjunctivale, vegetații adenoidiene, pe culturi de țesuturi (celule K.B., HeLa, embrion uman, rinichi de maimuță), identificarea prin reacții de fixare a complementului (antigen de grup) și a serotipului prin reacție de seroneutralizare. Se mai pot efectua reacția de precipitare în gel, reacțiile de hemaglutinare și de hemaglutinoinhibare.

— *Boli determinate de reovirusuri* (ARN, familia reoviridae, 3 tipuri) : coriză, faringită, bronșită, stări febrile ușoare și diaree ; uneori, se asociază erupții (tipul 2). Diagnostic etiologic se face virusologic și serologic, prin prezenta anticorpilor specifici hemaglutinoinhibanți, al căror titru trebuie să fie în creștere.

— *Boli provocate de enterovirusuri*. Acestea pot afecta prin unele tipuri (Coxsackie A_{21}, $ECHO_{11}$, $ECHO_{28}$ etc.), cel mai adesea secundar tractul respirator, provocînd epidemii de rinită, faringită. laringită, laringotraheită, rareori pneumonii. Survin vara-toamna la copil. Diagnosticul etiologic se face prin izolarea virusului și reacții serologice.

— *Boli determinate de coronavirusuri*. Aceste virusuri (ARN, familia coronaviridae, 3 tipuri) dau epidemii iarna, afectînd predominant copiii : rinită, guturai. farnigită, laringită (evoluție benignă) ; la sugari, pot determina bronșiolită și pneumonie severă. Diagnosticul se face prin izolarea virusului pe culturi de celule de trahee umană și examene serologice (reacția de fixare a complementului și reacția de neutralizare). Nu există tratament etiotrop și nici vaccin eficace.

Diagnosticul diferențial al gripei se mai face și cu *boli acute respiratorii provocate de alte microorganisme decît virusuri*, și anume :

— *Ornitoza* și *psittacoza* (microorganisme din genul *Chlamydia*) evoluează clinic cu pneumonie atipică, dar pot prezenta și alte afectări ale tractului respirator, însoțindu-se de manifestări generale, de intensitate variabilă : frison, febră, cefalee, dureri musculare, astenie marcată, uneori prostrație și stare tifică. Diagnosticul se face pe date clinice, radiologice, epidemiologice și de laborator. Izolarea și identificarea agentului patogen se poate face din spută, spălătură faringiană, sînge, prin inoculare pe oul embrionat sau la șoarecele alb. Reacția de fixare a complementului pozitivă de la 1/16 și ajungînd 1/64—1/256, în a 2-a și a 3-a săptămînă de boală, reprezintă de obicei examenul de rutină pentru confirmarea diagnosticului.

— *Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae* este caracterizată prin infiltrație pulmonară interstițială și tabloul clinic de pneumonie acută. Apar, uneori, focare epidemice în colectivități infantile și focare familiale, cu incidența maximă iarna și primăvara. Debutul este de obicei gradat, amintind uneori o gripă și mult mai rar brusc. Tabloul clinic este dominat de manifestări generale și respiratorii. Bolnavul prezintă febră. frisoane, tuse, cefalee, senzație de rău general, dureri musculare, disfagie, catar nazal, dureri toracice, dispnee, îndeosebi în formele severe la copil ; obiectiv, se aud raluri subcrepitante. Semnele fizice pulmonare sînt discrete în raport cu intensitatea modificărilor radiologice, cu infiltrate de tip interstițial, legate de hil, situate în lobul inferior, de obicei unilaterale, iar în cazurile severe — bilaterale. Diagnosticul pozitiv etiologic se face prin izolarea micoplasmei și, uzual, prin reacții serologice (reacția de fixare a complementului, testul de imunofluorescență și reacția de hemaglutinare pasivă).

Diagnosticul diferențial al gripei se mai face și cu *diverse boli febrile, în stadiul inițial al acestora,* și anume :

— *Rujeola in invazie* este dificil de deosebit de gripă, îndeosebi cînd se suprapune epidemia de rujeolă cu cea de gripă. Apariția semnului Koplik, în ultima perioadă a invaziei, și evoluția clinică ulterioară elucidează diagnosticul.

— *Bruceloza,* în perioada inițială, mai ales în cazurile cu debut brusc, cu frisoane, febră mare, cefalee, artralgii, ca și prin simptomatologia proteiformă din perioada de stare, sugerează uneori asemănarea cu gripa, mai ales in epidemii. Febra ondulantă, evoluția, examenele paraclinice și de laborator precizează diagnosticul.

— *Leptospiroza,* forma gripală („gripă de vară"), formă benignă, în care predomină manifestările generale asemănătoare unei gripe (febră, frisoane, mialgii, cefalee, congestie conjunctivală). Datele epidemiologice, V.S.H. foarte accelerată, leucocitoza și examenele serologice pozitive pentru leptospiroză stabilesc diagnosticul.

— *Boli diferite, care pot prezenta o așa-numită „mască de gripă",* în stadiul inițial : tuberculoza, înaintea simptomatologiei caracteristice și a efectuării examenelor radiologice ; tifosul exantematic, înainte de apariția erupției ; febra tifoidă în perioada oscilațiilor febrile ascendente, pînă la instalarea stării tifice, apariția petelor lenticulare și evidența splenomegaliei ; septicemia, în stadiul inițial ; hepatita virală acută cu febră și debut pseudogripal ; malaria de primoinfecție, în perioada anterioară sistematizării acceselor.

Pentru detalii asupra elementelor de diagnostic diferențial între acest ultim grup de afecțiuni și gripă, a se vedea capitolele respective.

7.1.7. PROGNOSTIC

Prognosticul gripei simple, necomplicate, este favorabil.

În cursul epidemiilor și al pandemiilor, pot să apară forme severe hipertoxice, cu evoluție letală, uneori fulgerătoare. De obicei, prognosticul este rezervat la copii mici, la cardiaci, la bolnavi cu boli respiratorii cronice și cu capacitate respiratorie redusă (bronșită, emfizem, bronșiectazii), ca și la diabetici, cirotici și alți bolnavi cronici.

Complicațiile bacteriene, mai ales cele pulmonare, agravează considerabil prognosticul. Fiecare epidemie de gripă coincide cu o creștere a curbei pneumoniilor și cu o creștere importantă a mortalității generale. Grupele de persoane cu risc maxim în care se înscriu și sugarii, copiii mici, copiii cu malformații cardiace congenitale, handicapații, alături de bolnavii cronici, de gravide, și de persoane trecute de 65 ani, formează 75% din cazurile mortale de gripă.

7.1.8. TRATAMENT

În cursul epidemiilor de gripă, cu număr mare de îmbolnăviri, problema prinicipală este să se diferențieze *gripa simplă, gripa complicată* și *gripa cu potențial evolutiv sever,* în cadrul căreia se includ *formele toxice* cu hipertermie, prostrație, cianoză, colaps și copiii cu „risc crescut".

Copiii cu gripă simplă sînt izolați și tratați la domiciliu, iar ceilalți vor fi internați în spital. În toate cazurile, se ridică o problemă importantă, și anume *prevenirea complicațiilor bacteriene,* printr-o îngrijire atentă, în condiții adecvate de igienă, precum și prin păstrarea repausului, la domiciliu sau în staționar, un număr suficient de zile în convalescență, aprox. 3—5 zile de afebrilitate, gripa fiind de asemenea o boală anergizantă.

Repausul la pat este necesar în orice formă clinică de gripă și nu trebuie neglijat, cum există de multe ori tendința. Camera luminoasă trebuie aerisită de 3—4 ori pe zi, iar temperatura nu trebuie să depășească 22°, asigurîndu-se umiditatea necesară.

Dieta este largă, hrănitoare, adaptată însă nivelului febrei și toleranței individuale, în perioada acută, îmbogățită rapid în convalescență. Este indicat să se asigure un aport crescut de vitamină C prin limonade de lămîie, suc de fructe (citrice, portocale etc.). Administrarea largă de lichide este măsura de bază la copilul mic în hipertermie și hiperventilație.

Nu există un tratament etiologic, deplin probat ca eficient, față de gripă, deoarece nu există un medicament virulicid față de virusul gripal, ci numai unul virostatic, reprezentat de *amantadina* și derivatul metil *rimantadina.* Amantadina împiedică penetrația virusului în celulă și replicarea acestuia și, ca și rimantadina, are acțiune selectivă, numai față de virusul A_2 (subtipurile H_2N_2 și H_3N_2).

Calități virostatice au fost atribuite și *isoprinosinei,* iar un rol imunomodulator are *interferonul.* Un relativ efect terapeutic s-a putut observa numai atunci cînd aceste substanțe au fost administrate precoce, de la primele semne de boală. Rolul lor este mai ales profilactic.

Tratamentul simptomatic reprezintă în gripă tratamentul de bază. Pentru combaterea febrei, a durerilor musculare și a cefaleei se poate administra, la copil: acidul acetilsalicilic, în doze medii, paracetamol supozitoare sau comprimate, antialgice *(Algocalmin, Antinevralgic).* Pentru dezinfecția nazofaringiană, se recomandă soluție fiizologică cu efedrină 1%; dacă tulburările vasomotorii sînt importante, se recomandă nafazolină *(Rinofug)* diluat 1 : 1 (nu la sugar și la copilul mic), colargol sau protargol 1%. Se administrează, ținînd seama de contraindicațiile, în raport cu vîrsta, antitusive *(Calmotusin, Tusan, Tusomag, Sirogal, Sirop expectorant,* Bisolvon, Bromhexin, soluție sau comprimate).

Stimulente ale rezistenței nespecifice *(Polidin,* Omnadin) nu s-au dovedit eficiente, dar pot fi incercate numai în unele cazuri și numai la copiii mai mari.

Vitaminoterapia, în special vitamina C, contribuie la creșterea rezistenței generale antiinfecțioase nespecifice.

Tratamentul patogenic. În formele toxice de gripă, cu insuficienţă circulatorie periferică, se utilizează hormonii corticosteroizi, şi anume hemisuccinat de hidrocortizon, în perfuzie intravenoasă, în doze de 10—20 mg/kilocorp/zi, înlocuit ulterior cu prednison 1—2 mg/kilocorp/zi, pînă la ieşirea din perioada critică, în general pe durată scurtă.

În gripa simplă nu se folosesc antibiotice. Acestea sînt indicate în complicaţiile bacteriene ale gripei.

Tratamentul complicaţiilor. Complicaţii respiratorii prin suprainfecţie bacteriană. Aceşti bolnavi sînt izolaţi în camere mici, dezinfectate periodic, pentru a se evita pericolul infecţiilor încrucişate. Bronşita acută, bronhopneumonia, pneumonia, bronşiolita prin suprainfecţii bacteriene se tratează cu antibiotice, alese în raport cu agentul microbian prevalent in epidemia respectivă, iar după izolarea acestuia în raport cu chimiosensibilitatea lui.

În bronhopneumoniile severe de etiologie stafilococică, se recurge la asocierea oxacilină (100—200 mg/kilocorp/zi) + gentamicină (5—7 mg/kilocorp/zi) sau kanamicină (15—25 mg/kilocorp/zi). În complicaţiile pulmonare cu bacili gramnegativi, se administrează asocierea ampicilină (100—200 mg/kilocorp/zi) sau cefalosporină (50—80 mg/kilocorp/zi) + gentamicină sau amikacină (15 mg/kilocorp/zi). La tratamentul antimicrobian, se asociază: oxigenoterapie, aspirarea secreţiilor, tonice cardiace.

Laringita acută obstruantă (crupul gripal) sau *laringotraheita acută obstructivă* se tratează în cameră cu aer umidificat, cu inhalaţii, cu comprese umede fierbinţi cervicale, pe regiunea corespunzătoare laringelui, aspirarea secreţiilor, medicaţie antiinflamatorie (hemisuccinat de hidrocortizon sau prednison), sedarea copilului (*Fenobarbital* sau *Romergan* sirop sau Plegomazin), antibiotice (ampicilină sau eritromicină sau asocierea penicilină + gentamicină sau kanamicină), oxigen şi la nevoie traheostomie.

Formele hipertoxice de gripă se tratează, pe lîngă medicaţie intensivă a formei toxice, şi cu gammaglobuline.

Complicaţiile neurologice ale gripei (encefalita, mielita, poliradiculonevrita, nevrita şi polinevrita) răspund favorabil, uneori spectacular, la corticoterapie.

7.1.9. PROFILAXIE

Gripa este viroza respiratorie cu cea mai mare morbiditate, depăşind cu mult totalul cazurilor provocate de celelalte boli infecţioase la un loc. Pînă în prezent, dintre toate mijloacele posibile de profilaxie, *vaccinarea antigripală* rămîne singura care şi-a demonstrat eficacitatea. Nici imunoglobulinele, nici chimioterapicele antivirale şi nici interferonul nu şi-au dovedit un rol protector satisfăcător şi nu pot fi folosite în acţiuni profilactice de masă.

Vaccinarea antigripală este singura metodă de profilaxie specifică efectivă. Pentru obţinerea unui baraj imunologic eficient, faţă de agresivitatea şi difuzibilitatea virusului gripal, este necesară vaccinarea a cel puţin 30% din populaţie în sezonul preepidemic, ceea ce este greu de realizat în practică. Vaccinul gripal nu conferă protecţie decît la cel mult 60—80%, dintre cei vaccinaţi şi pentru o perioadă de timp limitată, de aprox. 1—2 ani. Cel mai mare obstacol îl constituie însă marea plasticitate antigenică a virusului gripal *A*, prin apariţia de noi subtipuri şi variante, care înlocuiesc virusul circulant anterior.

Pentru a fi eficace, vaccinul gripal ar trebui să fie preparat cu tulpini, care au declanşat epidemia respectivă, ceea ce necesită, din punct de vedere tehnic, un răstimp prea lung, pentru a putea combate epidemia. Pentru a depăşi aceste obstacole, a apărut ideea înfiinţării unui „depozit" de antigene virale, cu diverse caractere şi a unor recombinanţi virali de anticipaţie, care s-a concretizat în realizarea aşa-numitului vaccin „prospectiv". Dar nici folosirea de vaccinuri polivalente sau „prospective" nu a dat rezultate mai bune.

În prepararea vaccinurilor gripale actuale, s-au realizat progrese importante în privinţa purificării intensive, a creşterii capacităţii imunogene şi a reducerii puterii reactogene. Actualmente, se produc vaccinuri gripale cu virion integral sau cu subunităţi ale virusului gripal, aşa-numitul vaccin „splitat". S-a obţinut astfel un vaccin constituit numai din hemaglutinină şi din neuraminidază sau vaccinuri cu numai cîte una din aceste proteine structurale. Prin folosirea vaccinului „splitat", se evită reacţiile nedorite : efectul pirogen şi riscul introducerii în organism a acizilor nucleici străini. Utilizarea adjuvanţilor măreşte durata protecţiei (după vaccinare) la 2 ani.

În prezent, se folosesc 2 forme principale de vaccin gripal : vaccinul cu virus inactivat şi vaccinul cu virus viu atenuat.

Vaccinurile gripale cu virus complet inactivat prin formol pot fi *trivalente, bivalente* sau *monovalente.*

Cele trivalente conţin 2 variante de virus *A*, circulante în momentul respectiv în populaţie şi o variantă a tipului *B*, cel mai adesea Hong Kong ; cele bivalente conţin o variantă *A* şi una de *B*, iar cele monovalente conţin adesea numai varianta de virus *A*, prevalentă în momentul epidemic respectiv. Aceste vaccinuri se administrează subcutanat, sînt foarte bine tolerate, pot fi utilizate şi la copiii mici şi conferă un grad de protecţie de 40—80%, procentul ridicat obţinîndu-se mai ales cu vaccinurile actuale purificate.

Administrarea pe cale nazală, prin instilaţie sau prin aerosoli a vaccinului inactivat, a dat rezultate tot atît de bune, fiind mai uşor de administrat şi de acceptat. Prin pulverizare intranazală se realizează o imunitate locală, cu inducerea formării de anticorpi din clasa IgA. Vaccinarea cu vaccin cu virus omorit, introdus local, poate induce atît o rezistenţă specifică umorală, cît şi una celulară.

Vaccinurile gripale conţinînd numai hemaglutinina şi neuraminidaza, dau rezultate tot atît de bune ca şi cele cu virion integral şi sînt mai bine tolerate.

Reacţiile postvaccinale sînt de tip local (congestie, tumefacţie, dureri) şi de tip general, sistemic (febră, cefalee, mialgii). Incidenţa acestor reacţii este mult mai redusă cu vaccinurile purificate. Foarte rar, pot să apară şi complicaţii neurologice (sindrom Guillain-Barré), cu incidenţa de 1:100 000 de vaccinări.

Vaccinurile gripale cu virus viu atenuat prezintă unele avantaje : uşurinţa administrării sub formă de aerosoli pe cale nazală, capacitatea de a determina rapid o rezistenţă, îndeosebi locală, la nivelul căilor respiratorii, preferabile economic. Fiind reactogene, sînt contraindicate la copii, îndeosebi la cei mici, ca și la bătrîni, gravide, adică tocmai la grupele de persoane mai expuse la o evoluție severă și la o mortalitate mai mare. Se recomandă a fi aplicate numai persoanelor sănătoase între 15 și 55 de ani vîrstă.

Actualmente, s-a reușit o *supraatenuare* a acestor vaccinuri, ceea ce a permis să se treacă, cu succes și fără riscuri, la vaccinarea și a copiilor mici.

Chimioprofilaxia gripei nu poate constitui decît un adjuvant, cu indicații restrînse și de moment. S-au folosit în special *amantadina* (Symmetrel, Viregyt) și derivatul metil *rimantadina*, cu efect protector față de gripa cu virus *A*, îndeosebi subtipul A_2, față de care eficacitatea a fost de 70—80%. Nu au nici un efect preventiv față de gripa cu virus *B*. Produsul trebuie administrat tot timpul expunerii la gripă, săptămîni, luni, ceea ce nu este lipsit de inconveniente. Dozele uzuale sînt de 25—50 mg × 2/zi, la copil. Administrarea îndelungată se însoțește de reacții adverse : intoleranță gastrică, gastralgii, grețuri, nervozitate, amețeli, apatie. Amantadina poate fi folosită, in mod trecător, la persoanele „cu risc“, pînă la efectuarea vaccinării antigripale sau în cazurile în care aceasta nu se poate aplica.

În ultimii ani, a fost experimentată *isoprinosina* in profilaxia gripei, fără efecte terapeutice, dar cu efect profilactic relativ, cel puțin prin efectul imunostimulator. Doza, la copil, este de aprox. 50 mg/kilocorp/zi.

Interferonul, exogen sau endogen, are un rol evident în profilaxia gripei, ca și a altor infecții virale. Administrarea intranazală de interferon leucocitar uman a indus un grad de protecție de peste 60%. Bineînțeles, metoda nu se poate extinde, date fiind dificultățile încă foarte mari de producere a unor cantități suficiente de interferon. În același scop, se pot administra inductori de interferon endogen : statobonul, acidul poliriboinozinic (Poly-I), poliribocitidilic (Poly-C) și alții de dată mai recentă, între care un derivat de propandiamină de administrare locală nazală, inductor de titruri înalte de interferon la acest nivel.

Măsuri generale. Bolnavii cu gripă se izolează la domiciliu sau în spital. Apariția epidemică a bolii se anunță și pe plan internațional la O.M.S. Măsurile antiepidemice, în caz de epidemie de gripă, includ : supraveghere, limitarea circulației persoanelor expuse, evitarea aglomerațiilor, închiderea școlilor, interzicerea vizitelor în spitale, educația sanitară a populației.

BIBLIOGRAFIE

BALȘ M. și colab. — Decelarea apariției virusului gripal prin metoda anticorpilor fluorescenți, *Microbiologia (Buc.)*, 1961, 5, 409.

BEARE A. S., Craig J. — Virulence for man of a human influenza. A virus antigenically similar to classical swins viruses. *Lancet*, 1976, *II*, 4.

BOCÂRNEA C. — Rinocitodiagnosticul gripei, *Viața med.*, 1968, 15, 1 473.

BUSUIOC CARMEN și colab. — Particularități de evoluție a procesului epidemic gripal în București (1974), *Microbiologia (Buc.)*, 1975, 3, 153.

CHANOCK R M. şi colab. — Immunization by Selectivs. Infection with type 4 Adenovirus Grown in Human Tissul Culture, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 195, 445.

CHANCCK R. M. şi colab. — Influence of immunological factors in respiratory syncytial virus diseass, *Arch. Environ. Health*, 21 : 347, 1970.

CONNOR J. — Evidence for an etiologic role of adenoviral infection in pertussis syndrome, *New Engl. J. Med.*, 1920, 283, 390.

CRADOCK-WATSON şi colab. — Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection in children by the immunofluorescent technique, *J. clin. Pathol.*, 23 : 508, 1971.

DAVENPORT FR. şi colab. — Pilot studies on recombinant cold.-adapted live type Aand B influenta vaccines, *J. infect. Dis.*, 1977, 136, 17.

DUCA E. şi colab. — Microbiologie medicală, ed. a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979.

EASTERDAY B. C., COUCH R. S. — Animal Influenza : its Significance in Human Infection, *J. infect. Dis.*, 1975, 131, 602.

EHRENGUT W., ALEERDIST H. — Über neurologische Komplikationen nach der Influenza-Schutzimpfung, *Münch. med. Wschr.*, 1977, 119, 705

GOLD R. şi colab. — Adenoviral Pneumonia and its Complications in Infancy and Childhood, *J. Can. Assoc. Radiol.*, 20, 218, 1969.

HALL C. B. şi colab. — Neonatal Respiratory Syncytial Virus Infection, *New Engl. J. Med.*, 300, 393, 1979.

HENDERSON F. W. şi colab. — Respiratory Syncytial Virus Infections, Reinfections and Immunity. A prospective Longitudinal Study in Young Children, *New. Engl. J. Med.*, 300. 530, 1979.

KAPIKIAN A. Z. şi colab. — Vaccine Against Respiratory Syncytial Virus, *Amer. J. Epidem.*, 1969, 89, 405.

KRUGMAN S., KATZ S. — Infections Diseases of Children, ed. a VII-a, C V. Mosby Co., St. Louis, 1981.

McINTOSH K. şi colab. — The Immunologic Response to Infection with Respiratory Syncytial Virus in Infants, *J. infect Dis.*, 138, 24, 1978.

MINTZ L. şi colab. — Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections in an Intensive Care Nursey : rapid Diagnosis by Direct Imunoflorescence, *Padiatrics*, 64:149, 1979.

McINTOSH K. şi colab. — Coronavirus Infection in Acute Lower Respiratory Tract Disease in Infants, *J. infect. Dis.*, 1974, 130, 502.

MĂGUREANU E. şi colab. — Epidemie dată de virusul respirator sinciţial, *Pediatria (Buc.)*, 1966, 4, 313.

MĂGUREANU E. şi colab. — Diagnosticul serologic al adenovirozelor prin reacţia de hemaglutinare pasivă Boyden, *Microbiologia (Buc.)*, 1964, 2, 161.

NICULESCU I. T. şi colab. — Strategia vaccinării în gripă, *Microbiologia (Buc.)*, 1975, 3, 129.

PETRESCU AL. şi colab. — The experience of the Nicolau Institute of Virology in Influenza Vaccines Applicable by Nasal or Oral Route, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1977, 28, 213.

SMORODINŢEV A. A. — Efficacité des vaccins antigrippaux vivants, *Med. et Hyg., (Genève)*, 1970, 901, 93.

SOLOVIEV V. D. — Resultats d'observations controlées sur la prophylaxie de la gripps par l'nterferon, *Méd. et Hyg. (Genéve)*, 1970, 901, 80.

SCHACHTER J. — Chlamidyal Infections, *New Engl. J. Med.*, 298 : 428, 490, 540, 1978.

SCHACHTER J. şi colab. — Psittacosis the Reservoir Persists, *J. Infect. Dis.*, 137 : 44, 1978.

SCHACHTER J. şi colab. — Prospective Study of Chlamydial Infections in Neonates, *Lancet*, II, 377, 1979.

STUART-HARRIS C. — Swine Influenza Virus in Man, *Lancet*, II, 31, 1976.

TAINDEL CL., PREDESCU I. — Infecţii acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

VANCEA DOINA şi colab. — Investigaţii serologice privind virusul sinciţial respirator la copii, *Bacteriol. Virusol., (Buc)*, 1975, 3, 187.

VOICULESCU M. și colab. — Simptomatologia particulară a infecțiilor adenovirale, Simpozionul „Boli respiratorii virale, Praga, 23—27.V.1961.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ediția a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

ZILIȘTEANU, EUGENIA și colab. — Particularitățile imunității în gripă, *Microbiologia (Buc.)*, 1975, 3, 137.

ZILIȘTEANU EUGENIA și colab. — Affections respiratoires, avec etiologie paragripale dans une collectivité d'enfants, *Arch. Roum. Path. exp.*, 1965, 24, 1 009.

WRIGHT P. și colab. — Influenza A Infections in Young Children, *New Engl. J. Med.*, 1977, 295, 829.

*** — *World Health Organization*, Influenza Nomenclature, *Weekly Epidemiological Report*, 1980, 54, 293—295.

7.2. OREIONUL

Conf. dr. CL. TAINDEL

Oreionul este o boală acută infecțioasă și contagioasă, determinată de virusul urlian, care provoacă de predilecție leziuni ale țesutului glandular și ale sistemului nervos, caracterizată clinic prin tumefacția glandelor salivare, în special ale glandelor parotide, motiv pentru care poartă și denumirea de parotidită epidemică.

7.2.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. *Virusul urlian* conține ARN și aparține grupului *paramixovirusuri*, subgrupul *parainfluenzae*. Dimensiunea virusului variază între 90 și 135 nm. Virusul este ifectant pentru maimuță și embrionul de găină și produce efecte citopatice pe o varietate de culturi de țesuturi, mai ales pe rinichiul de maimuță, rinichi de embrion uman și fibroblaști diploid uman. Infectivitatea virusului se pierde prin încălzire 20 min, la 55—60°, dar se menține la temperaturi joase.

Virusul poate fi izolat de la bolnav din salivă, L.C.R., sînge și lapte matern.

Epidemiologie. Oreionul apare *endemic* sau *epidemic*. În general, este endemic în populația urbană și epidemic în colectivități (școală, cămin, internate etc.), unde aglomerația favorizează transmiterea bolii.

Receptivitatea la copii este generală. Majoritatea cazurilor apar la vîrstele de 5—10 ani, iar aprox. 85% din cazuri apar la copii sub 15 ani. Oreionul apare foarte rar la vîrste foarte mici. Nou-născuții din mame imune prezintă o imunitate pasivă, care dispare după cîțiva ani. Grupa de vîrstă a copilăriei afectată de oreion este mai mare decît aceea afectată de rujeolă, varicelă sau tuse convulsivă.

În țările în care s-a administrat vaccinul viu atenuat urlian, după 1970, morbiditatea prin oreion a scăzut la toate grupele de vîrstă, dar mai evident la grupa de vîrstă 5—9 ani. Boala a devenit astfel mai frecventă la adolescenți și la adulți tineri.

Oreionul apare mai ales în *sezonul* rece, în lunile de iarnă și de primăvară timpurie, dar poate să apară în tot cursul anului. Oreionul apare în întreaga lume, indiferent de climat.

Perioada de contagiozitate se întinde de la 2—6 zile înainte de apariția semnelor clinice, pînă la 8—10 zile după apariția acestora, adică atît timp cît mai există tumefacție parotidiană. Contagiozitatea oreionului este mai redusă decît a rujeolei sau a varicelei.

Transmiterea se poate face numai după un contact mai prelungit între copii sănătoși și cei bolnavi. Sursa de infecție este întotdeauna omul bolnav cu boală aparentă sau inaparentă. O proporție importantă dintre copiii infectați fac boala infraclinic. Nu există purtători cronici de virus.

Transmiterea bolii se face în mod direct, pe cale aeriană, prin picături de salivă sau alte secreții infectate ale persoanei bolnave.

Boala conferă o *imunitate* durabilă pentru toată viața. Nu se întîlnesc recidive. A doua boală reflectă de obicei erori de diagnostic. De obicei, eroarea de diagnostic se face cu adenita cervicală sau parotidita recurentă. Orice formă clinică a oreionului, parotidita bilaterală sau unilaterală, meningita cu sau fără oreion sau orhita fără oreion, determină o imunitate solidă permanentă. Chiar și formele inaparente de boală produc imunitate. Starea de imunitate se poate decela prin cercetarea anticorpilor, cei mai valoroși fiind anticorpii neutralizanți, urmați de cei fixatori de complement și cei hemaglutinoinhibanți, care sînt cei mai puțin evidenți.

7.2.2. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Virusul pătrunde în organism prin nas sau prin cavitatea bucală, care constituie *poarta de intrare,* apoi se multiplică în epiteliul superficial al tractului respirator sau în glanda parotidă. Pătrunde apoi în sînge, determinînd o *viremie,* urmată de localizarea virusului la organele pentru care are preferință : glande salivare, testicul, pancreas, țesut nervos. Parotida este cel mai frecvent afectată dintre glandele salivare. Virusul poate fi izolat din : salivă, urină, sînge, L.C.R. Acest fapt aduce o dovadă în plus că infecția urliană este o infecție generală.

Anatomie patologică. Țesutul interstițial al *glandei parotide,* prezintă edem și infiltrație cu limfocite, în perioada acută a bolii, fără evoluție spre supurație. În *orhită,* inflamația țesutului în spațiul limitat de către membrana albuginee determină ischemierea epiteliului seminifer, cu risc de necroză ischemică a epiteliului germinativ.

7.2.3. TABLOU CLINIC

Incubația oreionului este de 16—18 zile, cu limite între 12 și 23 zile.

Perioada de invazie. Cel mai frecvent, *debutul* este relativ brusc cu febră, frison, cefalee, mialgii, anorexie și stare de rău. Uneori, apare în debut catar respirator, cu dureri vagi de deglutiție. Alteori, boala poate debuta cu otalgii sau chiar cu trismus. Nu rareori, semnele premonitorii lipsesc și boala debutează direct cu semnele caracteristice perioadei de stare.

Perioada de stare debutează cu instalarea semnelor patognomonice : tumefacția glandelor salivare și durerea în acest loc. Cea mai frecventă localizare fiind parotidita, tumefacția și durerea apar la acest nivel. În primele 24 de ore, copilul se plînge de durere la nivelul urechii, care este accentuată de actul masticației și de mișcările maxilarului.

În ziua următoare, apare *tumefacția parotidei,* care progresează rapid ajungînd la maximum în 1—3 zile. Parotida normală nu este palpabilă ; în oreion, apare tumefacția parotidei, ea devenind vizibilă în loja parotidiană, adică în zona preauriculară și retromandibulară. Tumefacția parotidei îmbracă unghiul mandibulei și ramura ascendentă a acestuia. Șanțul retromandibular, de obicei liber și palpabil, în oreion este dispărut, fiind ocupat de tumefacția parotidei. Tumefacția parotidei provoacă o deformație a regiunii respective, care atunci cînd procesul este bilateral produce o lărgire importantă a capului în regiunea lojelor parotidei. Circumferința capului în partea inferioară este mai mare decît în partea superioară, ceea ce dă copilului aspectul de „pară". Tumefacția parotidiană poate fi la început unilaterală, pentru ca ulterior să devină bilaterală. Tumefacția se accentuează progresiv și ajunge la maximum în 1—3 zile. În următoarele 3—7 zile, tumefacția parotidelor descrește treptat. Tumefacția parotidiană are o consistență păstoasă elastică și difuz dureroasă. Tegumentele de la nivelul tumefacției sînt destinse și au o culoare normală.

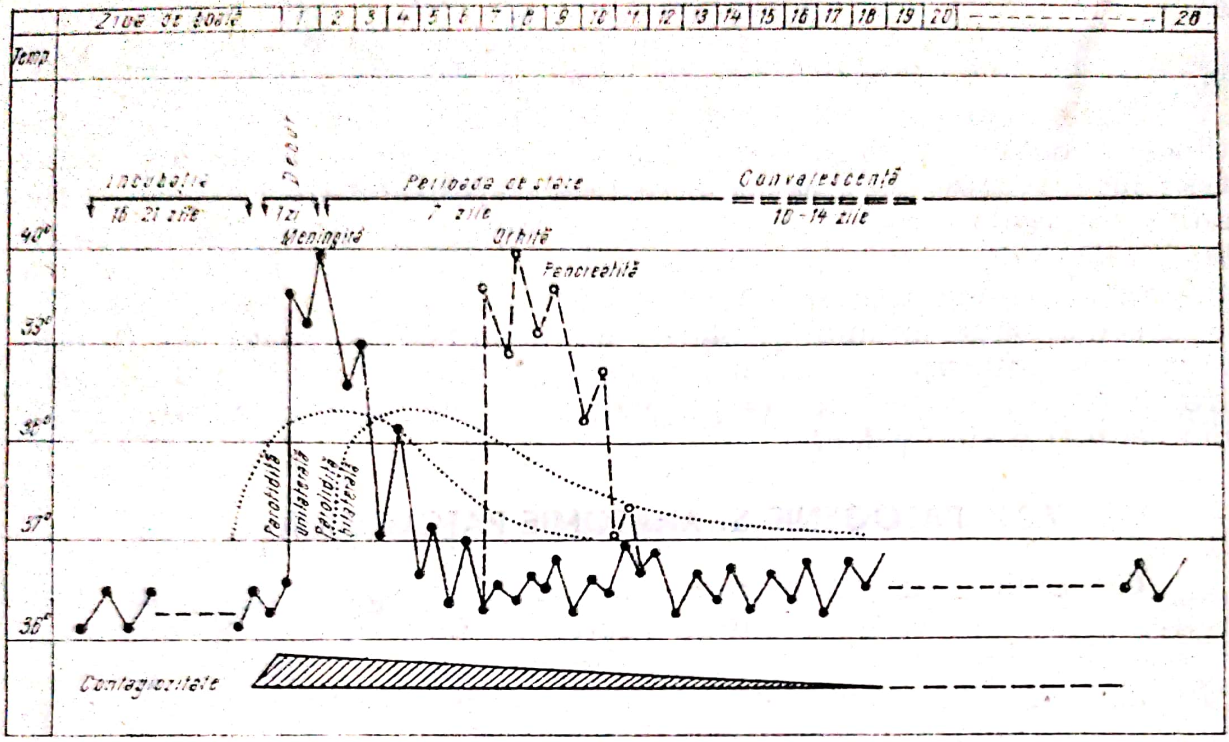


Fig. 7.1. — Parotidita epidemică. Curba febrilă, perioadele bolii, semnele principale.

Durerea la nivelul parotidei, care apare uneori în preziua apariției tumefacției, se intensifică pe măsura creșterii tumefacției și apoi scade odată cu descreșterea tumefacției parotidiene. Durerea este permanentă, dar este accentuată de palpare și de deglutiție sau chiar numai la mișcările maxilarelor, ceea ce face ca alimentația cu produse mai dure să fie imposibilă.

Febra, prezentă din perioada de invazie, mai durează cîteva zile în perioada apariției tumefacției parotidiene, apoi scade. Uneori, febra reapare cu ocazia apariției unei noi determinări a virusului urlian.

În oreion, mai pot fi prezente și *alte semne :* ușoară hiperemie faringiană ; tumefierea și hiperemia orificiului de vărsare al canalului Stenon, în dreptul molarului II superior, fără scurgere de salivă la apăsarea pe glandă ; limba intens saburală ; uscăciunea mucoasei bucale cu exalarea unui miros fetid din gură.

Uneori, în cursul infecției urliene sînt incluse, în afara parotiditei, și inflamația celorlalte glande salivare, adică glandele submaxilare și sublinguale.

Submaxilita urliană apare destul de frecventă, putînd fi primitivă sau urmînd parotiditei. Glandele se prind concomitent sau succesiv. Submaxilita se manifestă prin același tip de tumefacție, păstoasă, cu suprafață regulată, de formă ovalară, de mărimea

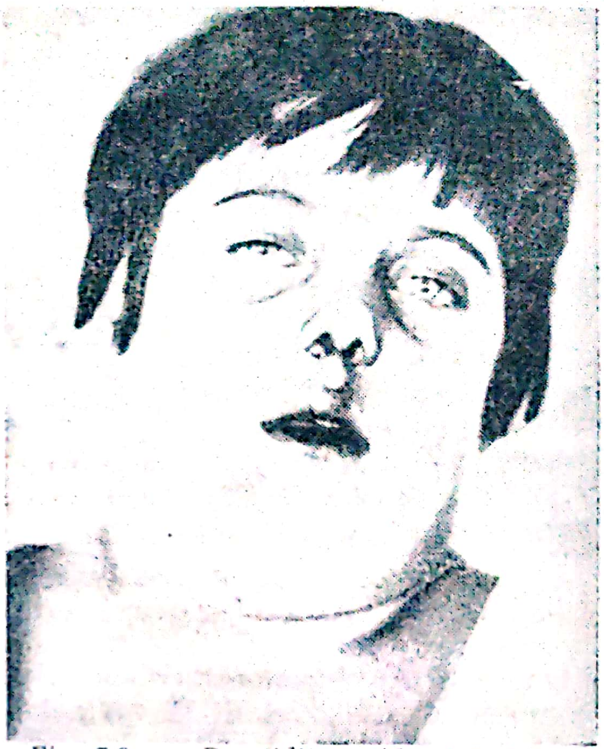


Fig. 7.2. — Parotidita epidemică (bilaterală).

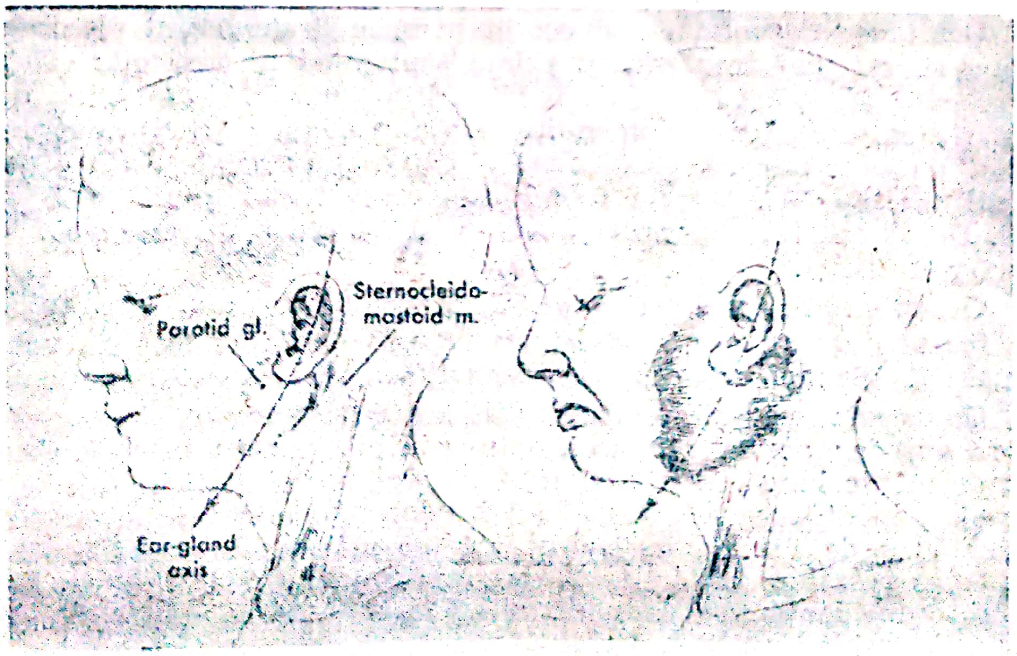


Fig. 7.3. — Parotidita epidemică. Loja parotidiană.

unei prune, situată în loja submandibulară, sub bărbie, la mijlocul distanţei dintre unghiul mandibulei şi bărbiei. Edemul care însoţeşte tumefacţia glandei submaxilare poate încăleca mandibula şi se poate întinde la obraz. Cînd prinderea submaxilarei este unilaterală, se poate confunda cu o adenopatie.

Afectarea glandei sublinguale este rară. Cînd sînt afectate, acestea predomină pe laturile peretelui limbii, pe planşeul bucal, tumefacţia fiind de mărimea unui bob de fasole. Cînd afectarea glandei sublinguale este însoţită de edem, se produce o importantă jenă în alimentaţie.

Febra însoţeşte fiecare nouă determinare a virusului urlian.

Tabloul clinic al oreionului, descris mai sus, este cel clasic, boala poate fi însă extrem de variabilă. Uneori, tumefacţia glandulară poate fi singura manifestare, iar febra şi semnele generale pot lipsi. Frecvent, orificiul de revărsare al glandelor salivare sînt inflamate. Pot fi prezente edeme în vecinătatea glandelor, care pot coborî şi în regiunea presternală.

Alte localizări ale infecţiei urliene. Infecţia urliană poate afecta şi alte glande, considerate de unii drept complicaţii. Acestea sînt localizări extrasalivare şi apar uneori concomitent cu parotidita, alteori ca manifestări unice ale infecţiei urliene.

Orhita este una dintre cele mai frecvente manifestări ale infecţiei urliene la băieţi. De obicei, orhita urmează parotiditei, dar o poate preceda sau poate chiar şi apărea ca singură manifestare a oreionului (mai rar). De obicei, alături de orhită este prezentă şi epididimita ; de asemenea, este afectată şi vaginala testiculului. Interesarea testiculară în oreion este, de obicei, unilaterală şi apare în aprox. 20—30% dintre băieţii care fac oreion după pubertate. Incidenţa orhitei bilaterale este mai mică (2%), dar poate fi mai mare, în raport cu particularitatea epidemiei (uneori pînă la 12%).

Orhita se dezvoltă de obicei în primele 2 săptămîni ale infecţiei urliene şi, cel mai frecvent, în prima săptămînă a acesteia. Debutul orhitei este de obicei brusc, cu febră, frison, greaţă, vărsături şi dureri în partea inferioară a abdomenului. Afectarea stării generale evoluează paralel cu determinarea testiculară. Temperatura poate varia de la normal pînă la 41°. Durata febrei este rareori mai mare de 1 săptămînă. De obicei, febra persistă 3—4—5 zile şi scade în criză (în 1/2 din cazuri) sau în liză.

Odată cu creşterea temperaturii, testiculul se tumefiază rapid, devine foarte dureros, creşte în volum pînă la de 4 ori faţă de volumul normal al glandei. Scrotul se edemaţiază şi devine roşiatic.

Cu ocazia scăderii temperaturii, scade şi durerea şi tumefacţia testiculară, dar acesta rămîne foarte sensibil, pentru o perioadă de timp destul de lungă. Odată cu scăderea volumului testiculului, se produce şi o modificare a consistenţei lui, ca şi pierderea turgorului. În aproape 1/2 de cazuri, în cadrul orhitei urliene, testiculul suferă o atrofie. În restul cazurilor, testiculul revine la normal. Unii autori relatează o incidenţă mai crescută, pînă la 60% a atrofiei testiculului, consecutiv orhitei urliene. Orhita urliană, în general, nu este urmată de impotenţă sexuală sau sterilitate, deoarece în majoritatea cazurilor orhita este unilaterală ; chiar cînd orhita este bilaterală, se întîmplă excepţional de rar ca atrofia ambelor testicule să fie completă.

Ooforita urliană la fetiţe este mult mai rară. Se manifestă prin dureri în hipogastru. Uneori, ovarul se poate simţi la palpare. Localizarea ovariană a infecţiei urliene nu are nici o gravitate.

Pancreatita urliană este o localizare obişnuită a infecţiei urliene, dacă se iau în considerare atît formele clinic manifeste, cît şi cele infraclinice sau fruste. În forma manifestă (destul de rară), debutează brusc cu importante dureri epigastrice, sensibilitate la acest nivel, febră, frison, stare de rău general, prostraţie, greaţă şi vărsături repetate. Uneori, simptomatologia ia formă brutală de dramă abdominală, durere abdominală în bară, vărsături repetate, anorexie. Semnele clinice cedează treptat şi, de obicei, după 3—7 zile bolnavul revine la normal. Amilazemia şi amilazuria sînt mult crescute.

Gradul şi importanţa afectării pancreasului endocrin în oreion este o problemă incomplet elucidată. Se poate remarca, în oreion, o toleranţă scăzută la glucide, cu o curbă a hiperglicemiei prelungită la proba hiperglicemiei provocate şi uneori glicozurie. Aceste manifestări sînt trecătoare. Rolul diabetogen al pancreatitei urliene este interpretat în mod variat de autori. Relaţia dintre infecţia urliană şi apariţia ulterioară a diabetului zaharat nu a putut fi demonstrată nici prin studii epidemiologice şi nici experimental. Totuşi, se pare că virusul urlian ar acţiona prin lezarea celulelor insulare pancreatice, declanşînd la persoane predispuse o reacţie autoimună, ceea ce duce la respingerea şi distrugerea celulelor insulare modificate de virus. Alţi autori consideră că, la persoane cu predispoziţie genetică la diabet, oreionul ar juca un rol declanşator, ar evidenţia o insuficienţă insulară preexistentă.

Afectarea sistemului nervos central în oreion este foarte frecventă. Participarea nervoasă poate apărea inainte, concomitent sau după prinderea parotidiană, dar o atentă anamneză poate face legătura epidemiologică cu infecţia urliană.

Cea mai obişnuită manifestare neurologică în oreion este *meningita urliană*. Afectarea meningelor este frecventă, creşterea celulelor în L.C.R. fiind evidenţiată de unii autori pînă la 60%, dar destul de des, această afectare nu se manifestă clinic. Din acelaşi grup de copii cu oreion, care aveau L.C.R. modificat, numai 28% prezentau fenomene clinice de meningită acută.

Meningita urliană apare de obicei după parotidită, mai frecvent de la a 3-a pînă la a 10-a zi a parotiditei. Dar poate apărea şi înaintea tumefacţiei parotidiene şi chiar în absenţa ei. Apariţia meningitei se caracterizează printr-o ascensiune febrilă, cefalee, greaţă, vomismente, semne meningiene, tulburări senzoriale şi uneori convulsii. Puncţia lombară evidenţiază un L.C.R. clar, hipertensiv, cu un număr de 200—2 000 elemente/mm^3. Formula L.C.R. este de obicei formată atît din polinucleare, cît şi din limfocite, în proporţie variabilă. Polinuclearele sînt intacte. Important, pentru diferenţierea de o meningită bacteriană (avînd în vedere numărul mare de elemente), este faptul că polinuclearele nu sînt alterate, iar în 1—3 zile, dacă puncţia lombară este repetată, toate elementele din L.C.R. sînt limfomononucleare (vezi și cap. *10.2*). Examenul biochimic al L.C.R. arată o ușoară creștere a albuminorahiei, cu o glicorahie normală.

Meningita urliană este cea mai frecventă meningită acută cu lichid clar a copilăriei. În fața unei meningite cu lichid clar, pediatrul se va gîndi în primul rînd la etiologia urliană și va căuta argumentele clinice, epidemiologice, virusologice sau serologice corespunzătoare. De obicei, după o evoluție de 3—10 zile, febra scade și semnele descrise mai sus se amendează, copilul vindecîndu-se de obicei. Meningita urliană are de obicei o evoluție benignă.

Encefalita urliană, mult mai rară decît meningita, apare cu o frecvență de 0,2—0,5% din cazurile de oreion. De obicei, encefalita urliană se manifestă cu convulsii, delir, comă, tremurături, paralizii de nervi cranieni, hemiplegii, moniplegii. Febra (39—40°) durează 7—8 zile. Semnele encefalitice pot dura mai mult, chiar pînă la 2—3 săptămîni. Evoluția spre vindecare a encefalitei urliene este aproape regulă, cu toate că este descrisă și o mortalitate de 1—2% (vezi și *10.7.7.* și *10.7.8.*).

Au fost descrise în cursul infecției urliene și *nevrite ale nervilor cranieni* (nevrită optică ; nevrită acustică, care poate da surditate ; nevrită de oculomotor comun).

Alte manifestări clinice ale infecției urliene : tiroidita, mastita, dacrioadenita și *bartolinita* (manifestări rare). Mastita apare de obicei la sexul feminin. Dacrioadenita (inflamația glandei lacrimale) se manifestă prin durere suborbitară, lăcrimare și edem în partea externă a cavității orbitei.

Oreionul și sarcina. Apariția oreionului în cursul primelor 3 luni de sarcină prezintă, după unele observații, un risc de 20% de malformații congenitale la făt. Există de asemenea observații, după care infecția urliană intrauterină poate fi urmată de fibroelastoză endocardică primară, la copii proveniți din gravide expuse la oreion în primul trimestru de sarcină. Aceste date nu sînt confirmate de toți autorii.

7.2.4. COMPLICAȚII

În afara afectării variatelor glande sau a sistemului nervos central, infecția urliană poate determina leziuni ale altor organe interpretate drept complicații ale oreionului. Unii autori cuprind la capitolul complicații și localizările infecției urliene la alte organe decît glandele salivare, care au fost descrise la subcapitolul anterior.

Surditatea este o complicație foarte rară, dar foarte severă a oreionului. A fost descrisă o surditate temporară, reversibilă în aprox. 2 săptămîni. Foarte rar, poate să apară o surditate definitivă. Debutul este brusc cu vertij, ataxie și vărsături. Uneori, surditatea definitivă este unilaterală, dar poate fi și bilaterală. Surditatea definitivă are drept cauză nevrita nervului acustic și este incurabilă.

Nevrita facială și *mielita* apar foarte rar.

Miocardita urliană este o complicație rară, care apare mai ales la adult. Prin cercetări ECG., s-a demonstrat că miocardita poate să apară pînă la 15% din cazuri. Se manifestă prin dispnee, tahicardie sau bradicardie și apare de obicei în primele 2 săptămîni ale bolii. Uneori, miocardita apare numai pe ECG, fără manifestări clinice, prin :

modificări ale undei *T* și prelungirea intervalului *P-R*. Miocardita se vindecă fără urmări.

Pericardita urliană este foarte rară.

Artrita urliană a fost, de asemenea, descrisă ca o complicație rară a oreionului. Se manifestă printr-o poliartrită migratoare, care cuprinde articulațiile mari și cele mici. Se vindecă spontan.

Complicații respiratorii au fost descrise destul de rar, de obicei fiind vorba de pneumonii, infiltrate interstițiale, cu aspect de pneumonie virală. Prin extinderea edemului periglandular, mai ales al lojei supraaxilare, se poate produce edem laringian, cu simptomatologia corespunzătoare.

Complicații digestive pot să apară, ca diaree, de obicei în primele zile de debut, sau ca sindrom pseudoapendicular cu dureri vii, vărsături și uneori chiar contractură abdominală. Hepatita a fost raportată rar ca o complicație a oreionului, fiind foarte dificil de diferențiat de o hepatită virală.

Diabetul zaharat. Unii autori au sugerat o legătură cauzală între diabetul zaharat și o infecție urliană anterioară. Această legătură a fost studiată epidemiologic și experimental cu rezultate neconcludente. Problema a fost dezvoltată la pag. 241.

Complicații hematologice. Anemia hemolitică și purpura trombocitopenică au fost descrise rareori drept complicații ale oreionului. Aceste complicații au fost severe, dar în general autolimitate.

7.2.5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face pe *date epidemiologice, date clinice* și *date de laborator*. Noțiunea de contact cu un caz sigur de oreion, într-o colectivitate, este importantă atît în oreionul obișnuit, cit mai ales în localizările mai puțin frecvente ale infecției urliene.

Date de laborator. Leucograma poate arăta un număr mare de leucocite sau leucopenie, cu limfocitoză și apariția de celule plasmocitoide. Amilazemia și amilazuria sînt frecvent crescute.

În cazurile tipice de oreion examenele de laborator specifice nu sînt necesare pentru confirmarea diagnosticului. În absența semnelor clasice de oreion sau în cazurile de parotidită recidivantă, diagnosticul de laborator specific este necesar.

Izolarea virusului urlian se poate face în perioada acută a oreionului, din salivă, spălătură faringiană, urină. Virusul poate fi izolat și din L.C.R. în meningita urliană. Izolarea virusului se face prin inocularea produsului patologic în cavitatea amniotică a embrionului de găină de 8 zile sau pe culturi celulare. Nu este o tehnică de rutină, efectuîndu-se numai în laboratoare de virusologie.

Testele serologice specifice sînt mai frecvent utilizate, fiind ușor de realizat și furnizînd rezultate rapide. De obicei, se utilizează 3 teste, pentru evidențierea dezvoltării anticorpilor specifici urlieni, și anume: fixarea complementului, hemaglutinoinhibarea și testul de neutralizare a virusului. Cel mai practicabil și mai fidel este testul de fixare a complementului, care se efectuează concomitent din serul recoltat în stadiul acut al bolii și din serul recoltat în perioada de convalescență. O creştere de 4 ori a titrului în proba a doua confirmă diagnosticul de infecţie urliană. De obicei, anticorpii apar în prima săptămînă de boală şi titrul lor creşte treptat, ajungînd la maximum în a 3-a sau a 4-a săptămînă de boală.

Diagnosticul diferenţial al parotiditei se face cu multe afecţiuni, care pot prezenta în aceeaşi formă tumefacţie şi durere, şi anume :

— *Adenita cervicală*, angulomandibulară şi periauriculară, se diferenţiază prin : tumefacţia nu este în lojă parotidiană, marginile sînt bine delimitate, consistenţa este mai dură, deseori sînt mai mulţi ganglioni prinşi. De obicei, se poate evidenţia focarul infecţios care a determinat adenopatia (abces dentar, otită, angină).

— *Adenoflegmonul submandibular* apare ca o formaţiune submandibulară de consistenţă dură, dureroasă, cu amgidala de aceeaşi parte mult hipertrofiată şi hiperemiată ; formaţia devine apoi fluctuentă şi necesită de multe ori drenaj chirurgical. Etiologia este cel mai des streptococică.

— *Parotidita supurată,* determinată de variaţi germeni (stafilococ cel mai frecvent), apare ca o tumefacţie dură, foarte dureroasă, situată în loja parotidiană. Tegumentele zonei respective sînt roşii şi calde, iar apăsarea pe parotidă determină o scurgere de puroi prin canalul Stenon. Parotidita supurată apare de obicei în septicemii, ca o localizare secundară, sau în boli care scad rezistenţa organismului (tifos exantematic, febră tifoidă, rujeolă etc.).

— *Artrita temporomandibulară* provoacă dureri cu ocazia mişcărilor în această articulaţie, loja parotidiană fiind liberă.

— *Parotidita toxică* din unele intoxicaţii generale, în care toxicul se elimină prin salivă (intoxicaţia uremică, intoxicaţia cu săruri de mercur şi iod) se recunosc datorită contextului clinic general.

— *Furunculul canalului auditiv* extern este uşor de diferenţiat.

— Tumefacţia parotidiană produsă de *virusul Coxsackie* (întovărăşit de herpangină) sau de virusul *parainfluenzae 3*. Diagnosticul se face serologic.

— *Litiaza salivară,* de obicei, este unilaterală, manifestîndu-se prin dureri la orice încercare de alimentaţie.

— *Parotidita recurentă* (recidivantă) are variate cauze, mai mult sau mai puţin cunoscute, fiind caracterizată prin tumefacţie repetată a glandei parotide. Uneori, este provocată de germeni cu patogenitate redusă, proveniţi din cavitatea bucală. Alteori, are patogenie toxică sau imună (boli de colagen). Poate fi deosebită de oreion anamnestic şi prin examene serologice.

— *Hipertrofia parotidiană permanentă* apare la unii copii cu boli de nutriţie, cu carenţe de proteine, diabet, ciroză etc.

— *Emfizemul parotidian,* intîlnit la suflători în instrumente muzicale, se recunoaşte prin crepitaţia simţită la palparea lojei parotidiene.

— *Edemul malign cărbunos* se recunoaşte prin prezenţa pustulei maligne, edemul cuprinzînd şi regiunea cervicală.

— *Tumorile parotidiene* (hemangioame, limfangioane) produc o tumefacţie cronică a parotidei, putînd fi confundate cu oreionul numai în faza iniţială.

— *Sindromul Mikulicz* este caracterizat printr-o hipertrofie cronică bilaterală a parotidelor și glandelor lacrimale, asociată de obicei cu uscăciunea gurii.

Submaxilita urliană trebuie diferențiată deseori de adenita submandibulară de diverse etiologii.

Sublingualita urliană trebuie diferențiată de flegmonul planșeului bucal (flegmonul Ludwig), care se prezintă ca o indurație lemnoasă in regiunea submentonieră.

Pancreatita urliană pune probleme de diagnostic diferențial cu : abdomenul acut, apendicita acută, ocluzia intestinală, peritonita acută. Diferențierea se face prin sediul durerii, contractura peretelui abdominal și alte semne clinice și de laborator.

Orhita urliană trebuie diferențiată de : orhita tuberculoasă, orhita bruceloasă, orhiepididimita gonococică, orhita cu virus Coxsackie. Examenul clinic general și examenele de laborator (bacteriologic, virusologic, serologic), tranșează diagnosticul.

Meningita urliană trebuie diferențiată de celelalte meningite acute cu lichid clar (vezi *10.2.4.*). Cînd nu este însoțită și de parotidită, diagnosticul se stabilește pe baza examenelor serologice.

7.2.6. PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Prognostic. Oreionul are un prognostic foarte bun. Mortalitatea este foarte rară (0,3‰), determinată în special de encefalită. Meningita urliană este benignă, rareori fiind urmată de sechele. De asemenea, după orhita urliană, sterilitatea este extrem de rară. Într-un număr foarte mic de cazuri, surditatea consecutivă nevritei acustice, poate rămîne ca sechelă.

Tratament. Formele comune de oreion pot fi tratate la domiciliu. În general, sînt spitalizate numai formele severe sau cele complicate cu pancreatită, orhită sau complicații ale sistemului nervos.

Se recomandă *repausul la pat* timp de 10—14 zile, pentru evitarea apariției determinărilor în alte organe.

Regimul alimentar este constituit din alimente lichide și semisolide, pentru a evita accentuarea durerii prin masticația unor alimente dure. De asemenea, avînd în vedere suferința globală a glandelor salivare și deseori a pancreasului, regimul alimentar nu trebuie să conțină multe dulciuri și nici multe grăsimi, fiind constituit mai ales din lapte, soteuri, piureuri de legume, brînză de vaci, supe slabe, carne slabă etc.

Igiena cavității bucale trebuie asigurată printr-o toaletă corespunzătoare a gurii cu gargarisme cu ceai de mușețel, cu rol antiflogistic și ușor sedativ. Se poate aplica un prișniț pe regiunea parotidiană.

Tratamentul cu *imunoglobuline umane specifice antiurliene* nu a dat rezultatele dorite, neputînd preveni alte localizări ale inflamației urliene.

Nu există un tratament etiologic eficient, toate substanțele cu acțiune antivirală dovedindu-se fără efect.

Tratamentul patogenic și simptomatic este tratamentul de bază. Ca antiinflamatoare, se utilizează acidul acetilsalicilic, fenilbutazona. În orhita urliană, ca și în unele forme de meningoencefalită, se indică corticoterapia (prednison, 1—2 mg/kilocorp/zi), în cure scurte de 7—10 zile.

Tratamentul simptomatic cuprinde medicația antitermică și antialgică *(Antinevralgic, Algocalmin)*, antiemetice *(Emetiral, Clordelazin)*, în doze uzuale. Unii autori recomandă fermenți digestivi *(Triferment)*.

În orhita urliană, în afară de prednison, se face un tratament local, cu pungă de gheață și suspensor, pentru suprimarea durerii și totodată a tracțiunii pe funicul, care jenează circulația de întoarcere și favorizează hipoxia de stază.

7.2.7. PROFILAXIE

Izolarea bolnavului este obligatorie pe toată durata bolii, intrarea în colectivitate fiind permisă numai după cel puțin 14 zile de la debut. Bolnavul poate fi izolat la domiciliu sau in spitalul de boli infecțioase.

Oreionul face parte din lista bolilor infecțioase de declarare numerică periodică.

Contacții din creșe și cămine de copii vor fi supravegheați, fiind ținuți în carantină (cei care nu au făcut boala anterior), între a 8-a și a 25-a zi de la contactul infectant. Contacții bolnavului izolat la domiciliu se izolează 14 zile. Se practică dezinfecția curentă a produselor patologice, a obiectelor contaminate și a efectelor bolnavului, și iradierea cu raze ultraviolete a încăperilor. Nu este necesară dezinfecția terminală, ci numai simpla curățenie și aerisire a camerei.

Profilaxia cu imunoglobuline umane normale este ineficientă. Eficacitatea imunoglobulinelor umane specifice antiurliene este de asemenea îndoielnică.

Vaccinarea antiurliană este indicată pentru protejarea copiilor-problemă sau a preșcolarilor și școlarilor. Unii consideră că este mai bine pentru copil să facă boala naturală. Vaccinul urlian viu atenuat este preparat pe culturi de celule de embrion de găină. Vaccinul produce o infecție subclinică și netransmisibilă și conferă o imunitate de peste 90%. Durata imunității obținute nu este cunoscută, dar observații făcute la 12 ani după aplicarea vaccinului în S.U.A. au demonstrat că, după această perioadă, imunitatea era încă evidentă. Vaccinul se administrează într-o singură doză subcutanat. Vacinul urlian viu atenuat se poate admniistra la copiii de orice vîrstă, dar după vîrsta de 12 luni, pînă la această vîrstă anticorpii materni putînd interfera realizarea imunității. Vaccinul poate fi administrat singur sau în asociere cu vaccinul antirujeolic sau antirubeolic. Administrarea vaccinului la contacții de oreion nu are nici un efect, deoarece nu realizează o protecție corespunzătoare. Nici imunoglobulinele normale sau cele specifice nu au valoare în profilaxia contacților.

Vaccinul urlian este recomandat în general copiilor de vîrstă mai mare de 1 an, dar este de o valoare deosebită pentru copii la pubertate și adolescenți, la care nu se poate pune în evidență serologic o stare de imunitate.

BIBLIOGRAFIE

BUNYAK E. și colab. — Jeryl-Lynn Strain Live Attenuated Mumps Virus Vaccine, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 203, 9.

COPELOVICI Y. și colab. — Cercetări epidemiologice în colectivități imunizate cu vaccin antiurlian. Nota I și II. *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1969, 20, 3 și 91.

GAVRILĂ I. și colab. — Aspecte actuale în parotidita epidemică, *Microbiologia (Buc.)*, 1974, 19, 171.

GRAY A. J. — Mumps, *Brit. med. J.*, 1973, 1, 338.

HINDEN E. — Mumps Followed by Diabetes, *Lancet*, 1962, II, 1 381.

ISTODOR N., REBEDEA ILEANA — Parotiditele inflamatorii recidivante, *Viața med.*, 1965, 16, 1 081.

KELEMEN L. și colab. — Unele date privind clinica parotiditei epidemice, *Viața med.*, 1973, 20, 1 111.

KRUGMAN S. — Infections Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby, 1981.

MODLIN J. F. și colab. — Current Status of Mumps in the U.S., *J. infect. Dis.*, 1975, 132, 106.

SEDAILAN P. și colab. — Valeur pratique des taux d'amylase sanguine et urinaire au cours de la maladie ourlienne, *J. méd. Lyon.*, 1957, 38, 147.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

VOICULESCU M., CHIOTAN M., GHEȚA D. — Etiologia virală a diabetului zaharat, *Viața med.*, 1975, 10, 69.

WARRE W. R. — Serum Amylase and Lipase in Mumps, *Amer. J. med. Sci.*, 1955, 230, 161.

YAMANUCHI T. și colab. — Transmission of Live Attenuated Mumps Virus to the Human Placenta, *New. Engl. J. Med.*, 1974, 190, 710.

*** — Mumps Vaccine, *Morbidity and Mortality*, 1977, 48, 393.

7.3. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Conf. dr. CL. TAINDEL

Mononucleoza infecțioasă (febra ganglionară, angina monocitară), este o boală infecțioasă acută, puțin contagioasă, determinată de virusul Epstein-Barr, care apare mai ales la copii și adulți tineri, caracterizată clinic prin febră, angină pseudomembranoasă, adenopatie generalizată și splenomegalie, cu tablou hematologic caracteristic, cu leucocitoză și limfocitoză, și prezența de anticorpi eterofili și anticorpi anti-Epstein-Barr.

7.3.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agentul etiologic al mononucleozei infecțioase, relativ recent recunoscut (1970—1971), este *virusul Epstein-Barr* (EB), din familia *herpetoviridae*, posedind *ADN* și o nucleocapsidă icosahedrică cu 162 capsomere.

În 1973, Miller și colab. aduc alte dovezi în această privință, și anume : evidențierea anticorpilor anti-EB, care apar în timpul bolii și persistă mulți ani ; infecția clinică apare numai la persoane care nu posedă anticorpi anti-EB ; virusul EB a fost izolat de la bolnavi din faringe și salivă, atît în timpul perioadei acute, cît și mai multe luni ulterior ; limfocite cultivate de la bolnavii, care au avut mononucleoză infecțioasă, formează linii celulare continue, care conțin genomul și antigenul EB.

Virusul EB a fost izolat şi de la bolnavi suferind de limfom Burkitt african, ca şi din carcinomul laringian. Asocierea virusului EB cu boli limfoproliferative şi proprietatea lui de a transforma limfocitele sînt temeiuri că acest virus poate avea un potenţial oncogen, în anumite condiţii (deficienţe imunologice, prezenţa altor infecţii imunosupresive, malarie sau predispoziţie genetică).

Epidemiologie. Mononucleoza infecţioasă este o boală cu *răspîndire* pe întregul glob. Forma manifestă clinic apare mai ales în ţările dezvoltate economic, mai ales printre adolescenţi şi adulţi tineri. Studii seroepidemiologice au dovedit că 50—80% din populaţie prezintă încă din tinereţe anticorpi anti-EB.

În afara formelor manifeste clinic, există foarte multe forme de *infecţie subclinică*, sau *inaparentă*. În general, în copilărie şi la sugari, boala este de obicei inaparentă. Boala manifestă clinic este mult mai frecventă la adolescenţi şi adulţi tineri. În ţările cu stare sanitară precară sau condiţii socioeconomice deficitare, infecţia apare mai frecvent la vîrste mai mici.

Morbiditatea prin mononucleoza infecţioasă prezintă mari variaţii de la o ţară la alta, în funcţie de declararea bolii, care este obligatorie în unele ţări. În ţara noastră, apare în general sporadic. Mai rar, apar epidemii printre studenţi şi elevi. Grupele de vîrstă cele mai afectate sînt între 14 şi 25 de ani.

Sursa de infecţie este numai omul, prin bolnavi şi convalescenţi, care elimină virusul prin secreţia orofaringiană. Virusul EB este eliminat de către purtătorii de virus. Foştii bolnavi pot elimina virusul timp de mai multe luni după boala clinică. Tratamentul cu imunosupresive realizează infecţii latente cu virusul EB şi determină o excreţie faringiană îndelungată de virus.

Transmiterea virusului EB se face prin contact direct şi intim, pe cale aeriană, prin inhalarea picăturilor din secreţia nazofaringiană şi cel mai adesea prin sărut, de unde şi denumirea de „boala sărutului“ sau „boala logodnicilor“. Se mai poate transmite şi prin transfuzii de sînge sau plasmă.

Incidenţa maximă a bolii este primăvara şi toamna.

Receptivitatea este generală, fiind afectaţi mai ales adolescenţii şi adulţii tineri.

Imunitatea produsă de mononucleoza infecţioasă nu este foarte bine cunoscută. Totuşi, cei care posedă anticorpi anti-EB nu mai fac boala.

7.3.2. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Virusul EB pătrunde în organism, probabil pe *cale orofaringiană*, afectînd variate organe sau ţesuturi, îndeosebi ţesutul limfoid şi determinînd modificări morfologice şi imunologice caracteristice. De la *poarta de intrare*, virusul EB are drept ţintă *limfocitele B*, care dezvoltă la suprafaţă o membrană antigen, care este recunoscută de *limfocitele T* şi stimulează proliferarea lor activă. Cantităţi enorme de limfocite T activate, determină hiperplazia generalizată a nodulilor limfatici și infiltrația organelor și țesuturilor limfoide : splina, amigdalele, pulmon, inima, ficat, rinichi, sistemul nervos central și pielea. *Limfocitele atipice* circulante sînt limfocite T transformate și nu celulele B infectate cu virus EB.

În cursul mononucleozei infecțioase, apar variate și importante manifestări imunologice. *Anticorpii specifici* față de virusul EB apar sub formă de IgM și IgG, care pot fi evidențiați prin imunofluorescența indirectă. Anticorpii IgM apar precoce în cursul bolii și dispar după cîteva săptămîni. Anticorpii IgG specifici persistă îndelungat, luni sau ani, mult mai mult decît IgM.

În mononucleoza infecțioasă apar și *anticorpi eterofili*, evidențiabili prin reacția Paul-Bunnel-Davidsohn, care sînt deosebiți de anticorpii antivirus EB. Nu sînt cunoscute relațiile dintre acești anticorpi și virusul EB. Se pare că acești anticorpi ar rezulta dintr-o modificare a țesuturilor-gazdă, sub influența virusului EB, fiind sintetizați de limfocitele atipice.

Infiltrația cu mononucleare în diferite organe duce la hipertrofia acestora. Splina hipertrofiată devine friabilă și se poate produce ruptura ei. În ficat, se constată infiltrație cu mononucleare în ariile portale, reacție inflamatorie și discrete leziuni parenchimatoase.

7.3.3. TABLOU CLINIC ȘI COMPLICAȚII

Incubația este în medie de 10—14 zile, cu variații între 7 și 42 de zile. Aprecierea exactă a incubației este dificilă, deoarece — în cele mai multe cazuri — sursa și momentul infectant rămîn necunoscute.

Tablou clinic. *Debutul* bolii poate fi brusc sau insidios cu cefalee, febră, frison, anorexie, stare de rău, urmată de apariția adenopatiilor și a durerilor de deglutiție.

— *Perioada de stare.* Tabloul clinic este extrem de variabil atît ca durată, cît și ca severitate. În general, boala este mai benignă la copil și mai severă la adult. Cele mai importante semne clinice ale perioadei de stare sînt :

Febra, de obicei, este de 39—40° și persistă perioade variabile de timp, de la 6 zile pînă la mai mult de 2 săptămîni. De obicei, este mai puțin ridicată la copil și scade în lizis.

Adenopatia apare, de obicei, în toate cazurile de mononucleoză, de la începutul bolii, ajungînd la dimensiuni de cîțiva centimetri, de la dimensiunea unui bob de fasole pînă la aceea a unei alune. Ganglionii măriți sînt de consistență fermă, dureroși. Orice lanț ganglionar poate fi interesat și adenopatia poate fi generalizată. Cel mai frecvent, apare adenopatia laterocervicală. În ordine descrescîndă, mai pot fi interesați ganglionii : axilari, inghinali, epitrochleeni, poplitei, mediastinali și mezenterici. Adenopatia mezenterică poate fi confundată cu apendicita. Limfadenita poate persista cîteva săptămîni, depinzînd de severitatea și extinderea cuprinderii ganglionare.

Splenomegalia moderată apare în aprox. 75% din cazuri. Foarte rar, splenomegalia este urmată de ruptură de splină, în general după un traumatism.

Angina reprezintă unul din cele mai importante semne ale mononucleozei infecțioase, fiind prezentă în peste 3/4 din cazuri. Amigdalele sînt hipertrofiate și hiperemiate și, in mai mult de 1/2 din cazuri, sînt acoperite de exsudat. Cel mai frecvent, exsudatul ia aspectul falselor membrane, foarte asemănătoare celor din angina difterică, cu care se confundă foarte des. Bolnavul înghite greu și exală un miros neplăcut din gură. Deseori, apar mici pete hemoragice pe palatul moale și pe luetă.

Febra, angina, adenopatiile și splenomegalia sînt cele mai caracteristici semne ale mononucleozei infecțioase.

Alte semne clinice. Interesarea ficatului este frecventă, manifestîndu-se, de obicei, prin hepatomegalie și creșterea transaminazei serice, ceea ce reflectă afectarea celulei hepatice. Bilirubinemia crescută și icterul apar în aproape 1/4 din cazuri. Prin puncție-biopsie hepatică, s-a putut constata, în majoritatea cazurilor, un anumit grad de hepatită, care apare de obicei în a doua săptămînă de boală și dispare complet după cîteva săptămîni.

În 10—15% din cazuri, apar erupții cutanate, cel mai frecvent maculo-papulo-eritematoase, cu aspect rubeoliform. Erupția poate îmbrăca însă și aspect rujeoliform, scarlatiniform, hemoragic sau urticarian, iar rareori poate fi chiar papuloveziculoasă. Erupția apare mai frecvent la bolnavii care au făcut penicilină sau mai ales ampicilină în debutul bolii.

Manifestări pulmonare apar intr-un procent mic și sînt caracterizate prin tuse paroxistică și un tablou clinic radiologic de pneumonie atipică interstițială. Rareori, afectarea pulmonului se însoțește de o reacție pleurală.

Perioada de declin. De obicei, febra scade în 2—3 săptămîni. Tot atît durează și angina, care retrocedează și starea generală se ameliorează. Adenopatiile persistă săptămîni. Uneori, boala evoluează prelungit, fiind însoțită de astenie, oboseală, dureri musculare, splenomegalie, cu menținerea modificărilor sanguine, prezentînd o convalescență lungă de luni de zile.

Complicații :

Complicații neurologice. În ultimele trei decenii, s-au comunicat, în număr crescînd, variate afectări nervoase în mononucleoza infecțioasă și anume : meningite, encefalite, polinevrite, poliradiculonevrite, mielite, paralizii faciale sau sindrom Reye. Majoritatea bolnavilor cu complicații se vindecă complet, un foarte mic procent rămînînd cu sechele serioase sau decedînd.

Complicațiile hematologice apar rar, manifestîndu-se ca : epistaxis, peteșii, echimoze cutanate, hematurie. Trombopenia, timpul de sîngerare prelungit și reacția întîrziată a cheagului confirmă diagnosticul de purpură trombocitopenică. De obicei, aceste complicații evoluează favorabil.

Alte complicații hematologice : anemii hemolitice cu mecanism autoimun, agranulocitoză.

Miocardita benignă apare mai ales la adult, evidențiindu-se numai prin modificări ale E.C.G. și avînd prognostic foarte bun.

Pericardita a fost semnalată mai rar (dureri toracice, frecătură pericardică și modificări pe E.C.G.).

Ruptura splinei, complicație foarte severă, survine foarte rar. Din cauza infiltrației limfomonocitare extinsă, care slăbește rezistența capsulei și a trabeculelor, traume minore (de ex. palparea splinei sau creșterea bruscă a presiunii intraabdominale) pot precipita ruptura splinei. Foarte rar, ruptura splinei se produce spontan, prin modificările patologice intrasplenice. Bolnavul se plinge de o durere bruscă in partea stingă a abdomenului, prezentînd semne de iritație peritoneală, hemoragie și șoc.

Orhita în mononucleoza infecțioasă poate fi bilaterală sau unilaterală și se remite în 2—4 săptămîni.

Pancreatita, adenita mezenterică sînt complicații posibile, dar extrem de rare.

Suprainfecțiile bacteriene cu streptococ sau cu stafilococ ale anginei sînt posibile, determinînd angine, otite, sinuzite, favorizate de neutropenia existentă.

Relațiile cu unele boli maligne (limfomul Burkitt, leucemia limfatică, boala Hodgkin, cancerul nazofaringian) sint posibile. Există o legătură etiologică între virusul EB, agentul etiologic al mononucleozei infecțioase, și stările limfoproliferative enumerate.

7.3.4. DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. Acesta se bazează pe *date clinice* (febră, adenopatii, splenomegalie) *tablou hematologic,* evidențierea *anticorpilor heterofili* în titru semnificativ. Diagnosticul poate fi confirmat prin evidențierea anticorpilor antivirus EB.

Tabloul hematologic este caracteristic în mononucleoza infecțioasă. Există o leucocitoză de 10 000—20 000/mm^3, uneori chiar 30 000—40 000, punînd problema diagnosticului diferențial cu o leucemie. Foarte rar, există leucopenie persistentă cu limfomonocitoză, deci aspect de agranulocitoză. Paralel cu creșterea numărului de leucocite, se remarcă o creștere a proporției de limfomonocite, pînă la 60—90%. Dintre acestea, cel puțin 10—15% sînt limfocite atipice, cu citoplasma de culoare albastru închis, cu vacuole în citoplasmă, uneori chiar cu aspect spumos, cu nucleu rotund sau ovalar, lobulat fără nucleoli. Uneori, în primele zile de boală, se remarcă o creștere a proporției de polinucleare, pentru ca — ulterior — aspectul hematologic să devină tipic.

În general, nu se constată anemie, iar trombocitele sînt de asemenea, în număr normal.

Prezența acestor limfocite atipice nu este specifică pentru mononucleoza infecțioasă, ele putînd fi observate și în alte entități clinice (hepatita acută virală, rubeola, pneumonia atipică primară, rinita alergică etc.), în care însă procentul lor este mult mai mic.

Anticorpii heterofili, care apar în titru mare în mononucleoza infecțioasă, aglutinează hematiile de oaie. Apar, de obicei, în prima săptămînă de boală și persistă peste cîteva săptămîni (uneori pînă la 10 luni). Acești anticorpi se decelează prin reacția Paul-Bunnel, la care un titru de 1/128 este semnificativ. Anticorpii heterofili nu sînt specifici pentru mononucleoza infecțioasă, ci pot apărea și în boala serului și chiar în serul unor persoane sănătoase. În general, titrul este mai mare în mononucleoza infecțioasă, iar titrul de 1/128 este în general considerat semnificativ. Pentru a deosebi anticorpii heterofili din mononucleoza infecțioasă de cei din alte situații, se recurge la completarea lui Davidsohn. În acest scop, se utilizează adsorbția aglutininelor pe extract de rinichi de cobai și pe extract de hematii de bou. După ce se face această adsorbție, serul bolnavului este retitrat pentru anticorpii heterofili. Rezultatele sînt următoarele : anticorpii heterofili din mononucleoza infecțioasă nu se adsorb pe extractul de rinichi de cobai și pot fi evidențiați în titru mare și după ce serul a fost în contact cu extractul de rinichi de cobai ; anticorpii din boala serului se adsorb pe extractul de rinichi de cobai și nu mai pot fi evidențiati la retitrare, după ce serul a fost în contact cu extractul de rinichi de cobai. Anticorpii din mononucleoza infecțioasă și cei din boala serului sînt adsorbiți pe hematii de bou, pe care nu sînt adsorbiți anticorpii heterofili care pot fi evidențiați în serul normal.

Pentru decelarea anticorpilor heterofili există și teste rapide pe lamă, care pot corela cu testul Paul-Bunnel și care utilizează hematii de cal stabilizate prin formol.

Anticorpii specifici față de virusul EB pot fi evidențiați în sîngele tuturor bolnavilor de mononucleoză infecțioasă și servesc pentru diagnosticul specific al bolii. Titrarea acestor anticorpi se face prin tehnica imunofluorescenței indirect sau prin tehnica ELISA. Între anticorpii specifici, titrarea anticorpilor IgM este mai utilă, deoarece ei apar în stadiul acut al bolii și scad în 2—3 luni. Cu acest test, se pot diagnostica și cazurile de boală cu testul Paul-Bunnel negativ, precum și formele atipice sau subclinice de boală.

Diagnostic diferențial. Mononucleoza infecțioasă trebuie diferențiată de multe alte entități patologice, cu care seamănă.

Infecția cu virus citomegalic poate determina tablouri clinice și hematologice similare mononucleozei infecțioase, dar în care lipsesc anticorpii eterofili și anticorpii anti-virus EB.

Sindromul febril, dacă lipsesc adenopatiile și angina, trebuie diferențiat de o serie întreagă de boli febrile, și anume : febra tifoidă, tuberculoza, bruceloza, rickettsiozele.

Angina trebuie diferențiată de :

— *angina cu streptococ beta-hemolitic* pultacee, sau pseudomembranoasă (lipsa splenomegaliei, prezența streptococului în exsudatul faringian, leucocitoză cu polinucleoză) ;

— *angina difterică*, de obicei pseudomembranoasă (prezența bacilului difteric în cultura din exsudatul faringian pe mediul Löffler sau Tinsdale, leucocitoză cu polinucleoză, absența anticorpilor heterofili) ;

— *angina Plaut-Vincent*, angină unilaterală pseudomembranoasă (prezența abundentă a fusospirililor în frotiul din exsudatul faringian, lipsa splenomegaliei, lipsa tabloului hematologic caracteristic, absența anticorpilor heterofili).

Adenopatiile din mononucleoza infecțioasă trebuie diferențiate de :

— *leucoza acută* (boală gravă, anemie pronunțată, hemoragii diverse, mieloblaști sau paramieloblaști în sîngele periferic sau medular, evoluție malignă) ;

— *leucoza limfatică cronică* (ganglionii voluminoși, leucocitoza foarte mare, limfoblaști în sîngele periferic și medular) ;

— *boala Hodgkin* (ganglioni mari, evoluție subacută, leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie, celule Paltauf-Sternberg în puncția sternală sau ganglionară) ;

— *toxoplasmoza* (adenopatii, uneori angină și erupții ; absența anticorpilor anti-virus EB, prezența anticorpilor anti-toxoplasmici).

Erupția din mononucleoză trebuie diferențiată de :

— *rubeolă* (adenopatii cu erupție tipică, evoluția rapid favorabilă, leucopenie cu plasmocitoză, absența anticorpilor heterofili, creșterea titrului anticorpilor hemaglutinoinhibanți antirubeolici în dinamică) ;

— *rujeola* (semnul Koplik, erupție caracteristică, creșterea titrului de anticorpi hemaglutinoinhibanți antirujeolici în dinamică) ;

— *adenoviroze* (leucopenie cu limfocitoză, reacții serologice pozitive pentru adenovirusuri).

Icterul din mononucleoză, cînd există, trebuie diferențiat de hepatita acută virală (absența anticorpilor heterofili, leucopenie).

Meningita din mononucleoză (foarte rară) trebuie diferențiată de *meningitele acute virale* (studiul L.C.R., examene serologice).

7.3.5. PROGNOSTIC. TRATAMENT. PROFILAXIE

Prognostic. În general, prognosticul este *foarte bun.* Uneori, în cazurile severe, după faza acută a bolii, urmează o lungă perioadă de astenie. Boala evoluează, de obicei, spre vindecare în 2—4 săptămîni, sechelele fiind neobișnuite.

Cazurile mortale sînt excepționale, fiind datorate unor complicații (neurologice, ruptură de splină, infecțiile bacteriene secundare la neutropenici, miocardită). S-au raportat extrem de rar, bolnavi cu mononucleoză infecțioasă, care au progresat către o boală limfoproliferativă severă.

Tratament. În faza acută a bolii, *repausul la pat* este obligatoriu. El trebuie prelungit în formele cu icter, atingeri cardiace sau manifestări nervoase. Eforturile fizice trebuie evitate cît timp persistă splenomegalia și modificările E.C.G.

Dieta poate fi bogată, dar se menajează ficatul, care este foarte frecvent afectat.

Igienă corespunzătoare a cavității bucale este recomandabilă (gargară cu ceai de mușețel, *Faringosept*).

Nu există un tratament specific.

Tratamentul patogenic și simptomatic se face cu antitermice, analgetice, antiinflamatorii.

Cazurile severe (febră mare, adenopatii mari, hepatită mononucleozică severă), ca și cazurile cu *complicații* nervoase sau cu anemie hemolitică autoimună sau cu purpură trombocitopenică, se tratează cu corticosteroizi (prednison, 1—2 mg/kilocorp/zi, timp de 5—7 zile).

Suprainfecţiile bacteriene ale amigdalelor se tratează cu antibiotice, în general fiind indicată eritromicina propionil (30—40 mg/kilocorp/zi), eficientă pe germenii care produc mai frecvent aceste complicaţii. Se poate folosi şi penicilina, dar în nici un caz nu se administrează ampicilină, care în mononucleoza infecţioasă determină apariţia unei erupţii în 70—100% din cazuri.

Ruptura splinei se tratează chirurgical (splenectomie) şi cu transfuzii de sînge.

Profilaxie. Nu există măsuri de profilaxie. Internarea bolnavilor în spital nu este obligatorie ; se recomandă totuşi izolarea cazurilor şi cercetarea contacţilor pentru decelarea formelor subclinice.

Boala se declară numeric pe dări de seamă periodice. Se declară epidemiile survenite în colectivităţi.

Se practică dezinfecţia obiectelor folosite de bolnavi.

BIBLIOGRAFIE

BANATVALA J. E., GRYLLIS S. G. — Serological studies in Infectious Mononucleosis, *Brit. med. J.*, 1969, 3, 444.

BENDER CH. — The Value of Corticosteroids in the Treatment of Infectious Mononucleosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 199, 529.

CARTER R. L. — Platelet Levels in Infectious Mononucleosis, *Blood*, 1965, 25, 17.

CONTOW F., KOSTINAS J. — Studies on Infectious Mononucleosis, *Amer. J. med. Sci.*, 1967, 253, 119.

CHRISTIE A. N. — Infectious Diseases, Ed. Livingstone, Edinburg-Londra, 1969.

EPSTEIN M. A., BARR Y. M. — Cultivation in vitro of human lymphoblastic from Burkitt's malignant lymphoma, *Lancet*, 1964, *I*, 525.

EVANS A. şi colab. — A prospective evaluation of heterophile and E. B. virus specific IgM antibody tests, *J. infect. Dis.*, 1975, 132, 546.

FERMAN M. — Rupture of the Spleen in Infectious Mononucleosis, *Brit. med. J.*, 1962, 2, 96.

GAVRILĂ I. şi colab. — Aspecte actuale în mononucleoza infecţioasă, *Microbiologia (Buc.)*, 1976, 21, 207.

HAYNAL A., REGLI F. — Seltene neurologische Krankheitsbilder bei Mononucleosis Infectiosa, *Dtsch. med. Wschr.*, 1965, 7, 305.

HAIDER S. şi colab. — Tuberculin anergy and infectious mononucleosis, *Lancet*, 1973, *II*, 74.

HOAGLAND R. J. — Mononucleosis and Heart Disease, *Amer. J. med. Sci.*, 1964, 248, 35.

KOUBA K. — Kortikosteroide in der Therapie der infektiösen Mononucleose, *Folia haemat. (Lpz).*, 1962, 79, 446.

KRÖGER E. — Nachweis heterophiler Mononukleose-Antikörper, *Münch. med. Wschr.*, 1968, 46, 2 710.

MARINESCU GH. — Limfocitoza infecţioasă şi mononucleoza infecţioasă, Ed. medicală, Bucureşti, 1960.

MADIGAN N. şi colab — Intensive jaundice in Infect. Mononucleosis, *Proc. Mayo. Clin.*, 1973, 48, 859.

MILLER G. — The oncogenicity of E.B. virus, *J. infect. Dis.*, 1974, 130, 187.

NIKCSKELAINEN J. şi colab. — IgM antibodies specific for E.B. virus in Infectious Mononucleosis without heterophil antibodies, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 72.

PREDESCU I. — Virusul Epstein-Barr şi mononucleoza infecţioasă, *Viaţa med.*, 1969, 14, 985.

STRAUCH B. şi colab. — Oropharyngeal excretion of E. B. virus, *Lancet*, 1974, *I*, 234.

VARET B. — La mononucléose infectieuse, *Nouvelle Press méd.*, 1973, 23, 1 591.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

KRUGMANN S. — Infectious diseases of children, ed. a VII-a, Ed. Mosby, 1981.

7.4. DIFTERIA

Conf. dr. CL. TAINDEL

Difteria este o boală infecțioasă acută și contagioasă produsă de *Corynebacterium diphteriae*, care se multiplică la poarta de intrare, provocînd false membrane, și elaborează o exotoxină foarte puternică, care difuzează în organism, provocînd fenomene toxice generale.

Difteria poate fi prevenită prin vaccinarea antidifterică a copiilor, motiv pentru care, astăzi, această boală apare foarte rar, fiind chiar neglijată din diagnosticul diferențial în unele țări, care au aplicat consecvent această vaccinare.

7.4.1. ETIOLOGIE

Agentul etiologic al difteriei este *Corynebacterium diphteriae*, cu proprietăți caracteristice morfologice, culturale și cu capacitatea de a produce toxină.

Bacilul difteric se prezintă ca un bastonaș, cu dimensiuni 2—4 µm, ușor incurbat, cu margini neregulate, cu îngroșarea capetelor ca o măciucă sau ca un pișcot. Este grampozitiv, imobil, fără capsulă și asporulat ; pierde ușor colorația Gram, la o decolorare mai prelungită devenind gramnegativ.

Pa lama colorată, bacilii difterici sînt dispuși în grămezi, în pachete neregulate sau în litere chinezești, în W, V, X, Y. Cu albastru de metilen alcalin, bacilul difteric apare neuniform colorat în albastru, cu granulații roșii-violete la extremități, granulații metacromatice, cunoscute sub denumirea de corpusculii metacromatici Babeș-Ernst.

Bacilul difteric este aerob și facultativ anaerob. Se cultivă ușor pe anumite medii de cultură, cum ar fi : mediul Löffler (cu ser coagulat de bou), mediul Grundel Tietz, mediul Clauberg (cu geloză, sînge, telurit de potasiu și cistină), mediul de îmbogățire OCST (ou, cistină, sînge, telurit), mediul Tinsdale.

După caracterele culturale și biochimice, se diferențiază 3 tipuri de bacili difterici : *gravis* (cu 13 subtipuri), *intermedius* (4 subtipuri) și *mitis* (40 subtipuri). Toate aceste tipuri pot provoca epidemii, cele mai severe fiind atribuite tipului gravis. Bacilii difterici au o rezistență mare în mediul exterior, rezistînd îndelungat, la adăpost de aer și lumină. Bacilii difterici au putut fi izolați din praful din camerele bolnavilor de difterie și după 5 săptămîni, fără a-și pierde virulența după această perioadă.

Exotoxina difterică, produsă de bacilul difteric, in vitro și in vivo, reprezintă cea mai importantă caracteristică a lui. Toxina difterică este răspunzătoare pentru majorarea manifestărilor clinice ale difteriei.

Variatele tipuri de bacili difterici diferă în ceea ce privește capacitatea lor de a produce toxină. Tipul gravis și intermedius se pare că sînt aproape la fel de toxigeni, tipul mitis poate fi mai puțin toxigen.

Toxina acționează asupra celulelor sensibile printr-o blocare ireversibilă a sintezei proteinelor ; tot toxinei i se datoresc fenomenele de degenerescență din miocard, sistem nervos și rinichi. Toxina difterică este distrusă prin căldură și raze ultraviolete. Acțiunea prelungită a căldurii (40°) și a formolului, timp de 1 lună, duce la pierderea puterii toxice a toxinei difterice și păstrarea calității imunizante, rezultînd anatoxina difterică. Capacitatea unei tulpini de a produce toxină este legată de prezența unei mutante potrivite de bacteriofag. Toxina este produsă numai de tulpinile de *C. diphteriae*, infectate cu bacteriofag, care antrenează toxigeneza.

Toxina difterică este o polipeptidă, care conține 2 componente: *A* și *B*. Componenta *A* este toxina difterică clasică (factorul letal); componenta *B* (factorul de răspîndire) este un factor secundar, care cuprinde o hialuronidază, identică cu cea produsă de streptococ și stafilococ, un factor necrotic primar, care produce leziuni locale, și un factor hemolitic.

Există tulpini extrem de toxigene, unele slab toxigene, iar altele netoxigene. Unii autori afirmă că tulpinile slab toxigene și cele netoxigene ar putea fi incriminate în determinarea imunizărilor oculte ale populației, prin infecții naturale neobservate.

Tulpinile gravis și intermedius, în majoritatea lor (94—98%) sînt virulente, toxigene, pe cînd tulpinile mitis sînt toxigene mai rar (60—70%). Tulpinile nevirulente pot deveni toxigene prin acțiunea fagilor specifici. Prin folosirea fagilor difterici a fost posibilă tiparea fagică a bacililor difterici, acțiune cu importanță în cercetările epidemiologice. Astfel, tipurile I—III aparțin formelor mitis, tipurile IV—VI formelor intermedius și restul formelor gravis.

7.4.2. EPIDEMIOLOGIE

Difteria este răspîndită în întreaga lume. În regiunile temperate, domină angina și crupul difteric; în regiunile tropicale, domină infecțiile cutanate și inaparente.

Difteria apare *sporadic, endemic* sau *epidemic*, în raport cu starea de imunitate a populației. Difteria este mai ales o boală a copilăriei; în regiunile în care s-a introdus de rutină vaccinarea antidifterică a copiilor, boala a devenit mai frecventă la grupele de vîrstă mai mari și la adult. Boala apare rareori la sugar. Lucrări recente confirmă predominanța bolii la populația săracă, care nu are acces ușor la asistența medicală. Cea mai mare incidență a difteriei este toamna și iarna.

Morbiditatea prin difterie este în general mare într-o populație nevaccinată, 100—200/100 000 de locuitori/an. În țara noastră, după ce s-a trecut la vaccinarea antidifterică în masă a copiilor, morbiditatea prin difterie a scăzut treptat și rapid, ajungîndu-se în ultimii ani numai la cîteva cazuri sporadice pe an.

Sursa de infecție este omul bolnav și purtătorii de bacili difterici. Proporția de purtători de bacili difterici este destul de mare, ajungînd de obicei la peste 10% din populație. Rolul epidemiologic al purtătorilor este mai mare decît al bolnavilor, deoarece bolnavii, puțini cît sînt, ajung să fie izolați în spital, pe cînd purtătorii sănătoși, pînă la depistarea lor, pot transmite infecția la mulți contacți. În epidemii, proporția purtătorilor de bacili difterici crește, ajungînd la 25—30%.

Transmiterea se face în general aerogen, prin contact direct, prin picăturile Flügge sau prin particulele de praf din jurul bolnavului. Este posibilă și transmiterea indirectă, prin obiecte proaspăt contaminate. S-au descris, foarte rar, și infecții pe cale digestivă, prin lapte contaminat. Perioada de contagiozitate a purtătorilor este variabilă, în raport cu durata stării de purtător. La purtătorii cronici, durata de contagiozitate este mare.

Poarta de intrare obișnuită pentru bacilul difteric este rinofaringele, în marea majoritate a cazurilor ; mai rar, este mucoasa oculară, cea genitală sau tegumentele.

Receptivitate. Copii născuți din mame imune posedă o imunitate pasivă, timp de 4—6 luni. Imunitatea după boală nu se obține în mod constant, iar atunci cînd se obține nu este persistentă. Din această cauză, pentru ca foștilor bolnavi să li se asigure o imunitate durabilă, se aplică imunizarea activă. Starea de imunitate depinde de prezența și de titrul anticorpilor antitoxici antidifterici din sînge, titrul minim protector fiind de 0,03 U.A.I./ml de ser.

Aprecierea stării de receptivitate și de imunitate față de difterie se face prin *testul Schick*. Pentru aceasta, se injectează intradermic o cantitate de 0,1 ml toxină difterică (toxina Schick). Dacă persoana testată este receptivă la difterie (nu are în singe anticorpi anti-toxină difterică), toxina injectată își exercită acțiunea toxică asupra tegumentului, realizînd o arie de eritem și indurație, care ajunge la maximum între a 4-a și a 5-a zi de la inoculare și care apoi se stinge treptat. Acesta este un test Schick pozitiv, care indică receptivitate față de difterie, deci lipsă de imunitate față de această boală. Dacă persoana testată este imună la difterie (posedă în sînge anticorpi antitoxină difterică, în doză minimă de 0,03 U.A.I./ml de ser), toxina introdusă intradermic este neutralizată și, la locul injecției intradermice, nu apare nici o modificare. O reacție Schick negativă indică o stare de imunitate și deci lipsă de receptivitate față de difterie. Testul Schick constituie o metodă valoroasă de testare în masă a receptivității și imunității față de difterie și, de obicei, există o concordanță remarcabilă între titrul antitoxinelor din sînge și rezultatul acestui test.

7.4.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Bacilii difterici intră și se localizează în *nazofaringe*. La persoanele susceptibile, se multiplică în secrețiile și celulele epiteliale și formează *toxina difterică*, care este absorbită de membrana mucoasă locală. Efectul toxic local asupra celulelor determină necroza tisulară, care devine teren favorabil pentru multiplicarea germenilor și producerea în cantitate mai mare a toxinei și astfel ia naștere un cerc vicios. Cu cît procesul se extinde, mai mult țesut este distrus, iar circumferința și adîncimea leziunilor crește.

Ritmul de multiplicare a bacililor difterici la poarta de intrare și producerea de toxină difterică depind de mai mulți factori : starea de receptivitate a organismului (test Schick pozitiv), mecanismul de apărare locală a mucoasei, rezistența scăzută din cauza unei boli infecțioase anergizante premergătoare sau concomitente.

Numai exotoxina formată la poarta de intrare difuzează în organism, determinînd fenomenele toxice, caracteristice difteriei.

În afară de necroza locală, toxina difterică produce o reacție inflamatorie și exsudativă. Din celulele epiteliale necrozate, leucocite, hematii, material fibros și bacili difterici, se formează *falsa membrană* tipică a difteriei, consistentă și aderentă de straturile din profunzime. Celulele epiteliale superficiale ale mucoasei fac parte integrantă din falsa membrană și determină aderența acesteia. Încercarea de a desprinde falsa membrană este urmată de sîngerare și formarea unei noi false membrane.

Procesul local are o mare putere extensivă, putînd cuprinde amigdalele, pilierii anteriori și posteriori, lueta, peretele posterior al faringelui, laringele și chiar întreg arborele traheobronșic, care se tapetează astfel ca un întreg mulaj al căilor respiratorii. Falsele membrane sînt de culoare alb-cenușie sau brun-hemoragice (în difteria malignă).

Bacilii difterici nu pătrund în sînge, neavînd putere invazivă.

Mărimea falsei membrane reflectă, de obicei, și cantitatea de toxină produsă, membrane mai întinse producînd o cantitate mai mare de toxină ; de asemenea, sediul pseudomembranei influențează cantitatea de toxină absorbită. Toxina difterică ajunge mai repede în circulație, cînd falsa membrană este în faringe și amigdale, decît atunci cînd este localizată în laringe sau trahee. În consecință, difteria laringotraheală produce o cantitate mai mică de toxină decît difteria faringoamigdaliană.

Exotoxina difterică, pătrunsă în circulație, are un efect dăunător asupra majorității țesuturilor, dar în special are o predilecție pentru mușchiul cardiac și țesutul nervos. Odată toxina fixată pe aceste celule, rezultă un complex ireversibil, care nu mai poate fi neutralizat, antitoxinele neutralizînd numai toxina circulantă și încă nefixată pe celule.

După fixarea toxinei difterice pe țesuturi, există de obicei o perioadă de latență variabilă ca timp, pînă la apariția manifestărilor clinice. Miocardita se manifestă de obicei între a 10-a și a 14-a zi de la debutul bolii. Manifestările nervoase se dezvoltă mai tîrziu între a 3-a și a 7-a săptămînă.

Rareori, bacilii difterici virulenți pot infecta pielea unui organism susceptibil, de obicei la locul unei plăgi. Leziunea rezultată este de obicei o ulcerație cu margini bine delimitate și false membrane cenușii la bază.

Anatomie patologică. Leziunile cele mai importante sînt degenerescența toxică hialină a variate viscere și țesuturi și, în special, a mușchiului cardiac și a nervilor periferici. La cord, se constată și edem congestiv, infiltrații cu celulele mononucleare atît în sistemul de conducere, cît și în mușchiul cardiac. La nervi, se remarcă leziuni de nevrită toxică, cu degenerescență grasă a tecilor de mielină. De asemenea, toxina difterică mai produce leziuni degenerative acute în ficat, rinichi și glandele suprarenale.

7.4.4. TABLOU CLINIC

Incubaţia este în medie de 2—4 zile, cu limite între 1 şi 6 zile. Manifestările clinice sînt determinate de *variate localizări* ale infecţiei difterice: faringoamigdaliană, laringiană, nazală, conjunctivală, anogenitală şi cutanată. În acelaşi timp, pot fi interesate una sau mai multe localizări anatomice. Nu sînt neobişnuite asocieri între difteria nazală, faringiană şi laringiană, la acelaşi bolnav.

7.4.4.1. ANGINA DIFTERICĂ (DIFTERIA FARINGOAMIGDALIANĂ)

Este cea mai frecventă localizare a infecţiei difterice la copil.

Debutul este insidios, cu febră moderată, însoţită de oboseală intensă, anorexie, greaţă, uneori vărsături, dureri la deglutiţie. La examenul cavităţii bucale, se observă o roşeaţă a amigdalelor şi formarea unui exsudat opalin, care se transformă rapid în false membrane.

Perioada de stare începe odată cu *dezvoltarea falselor membrane*. În acest stadiu, amigdalele foarte mult hipertrofiate şi hiperemiate sînt acoperite cu false membrane, care se întind rapid, acoperind în întregime amigdalele, pilierii anteriori şi posteriori, lueta, mucoasa palatului moale şi peretele posterior al faringelui. Falsele membrane, de culoare alb-gălbuie, lucioase, de aspect sidefiu, sînt consistente (ca „şoriciul“) şi foarte aderente de straturile din profunzime, neputînd fi detaşate. Dacă se forţează detaşarea, lasă zone ulcerate, sîngerinde, pentru ca destul de repede să se refacă falsa membrană. Din cauza consistenţei, falsa membrană nu se degradează, atunci cînd este pusă în apă. Falsele membrane se însoţesc de un edem întins al faringelui, care se poate extinde şi exterioriza destul de rapid, în regiunea submaxilară şi cervicală.

Ganglionii limfatici laterocervicali se măresc considerabil şi sînt dureroşi la presiune. În cazurile severe, adenopatiile laterocervicale se însoţesc de periadenită, realizînd aspectul de „gît proconsular“ sau „gît de taur“.

Semnele generale sînt foarte importante pentru diagnosticul pozitiv al difteriei şi severitatea lor este în raport cu intensitatea toxemiei. *Febra* este în general mică, în jur de 38°. Ceea ce predomină este astenia, imposibilitatea la ridicare din pat. Faciesul este palid, ochii sînt încercănaţi, buzele sînt livide, greaţa este persistentă şi poate fi întovărăşită de vărsături. Pulsul slab bătut este tahicardic şi însoţit de scăderea tensiunii arteriale (ca semn al atingerii miocardice şi capsulelor suprarenale). Deseori, apar semnele atingerii renale: oligurie, albuminurie şi cilindrurie.

Evoluţia acestei forme clinice comune a difteriei este variabilă. Netratată corespunzător sau tratată tîrziu difteria poate duce frecvent la un sfîrşit letal (40—60%). În evoluţia difteriei, în general, se disting următoarele *etape evolutive:* stadiul iniţial, caracterizat prin semnele clinice expuse, stadiul complicaţiilor cardiovasculare (în săptămîna a 2-a şi a 3-a de boală) şi al complicaţiilor nervoase (între săptămîna a 3-a şi a 7-a de boală).

Formele clinice ale difteriei sînt în raport cu starea imunologică a copilului şi agresivitatea bacilului difteric.

Formele ușoare sau *atipice* apar mai ales la vaccinați, sub forma unor angine eritematoase sau angine pultacee. Posibilitatea de apariție a complicațiilor este aceeași, ca și la angina difterică comună, ceea ce mărește importanța diagnosticului corect și al acestor forme clinice și a aplicării tratamentului corespunzător și la timp. Majoritatea cazurilor de difterie, la copiii vaccinați antidifteric, sînt forme ușoare, cu prezența depozitelor pultacee pe amigdale și mai rar a falselor membrane, care se elimină rapid, dar cu afectarea stării generale, cu febră mică, ceea ce trebuie să atragă atenția medicului, pentru a întreprinde examene obligatorii pentru diagnosticul bacteriologic și imunologic al difteriei. Frotiul, cultura și testul Schick pot clarifica diagnosticul în asemenea situații.

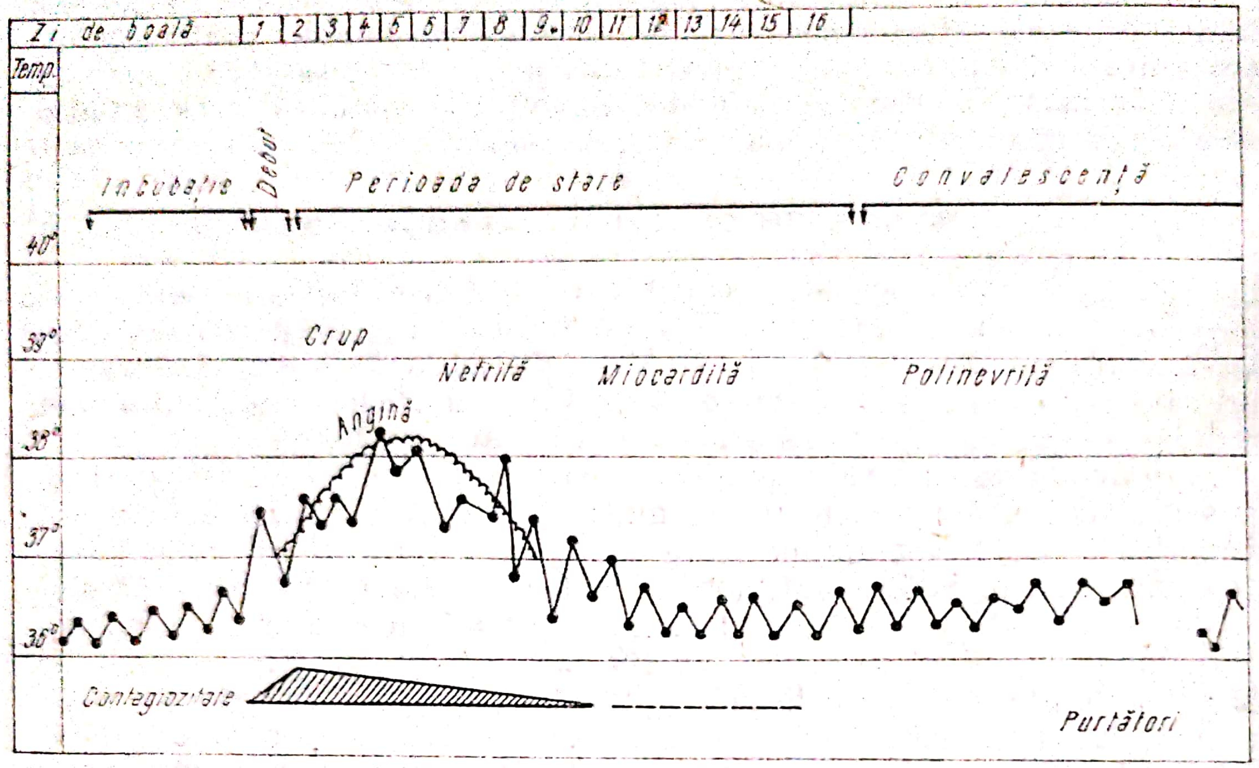


Fig. 7.4. — *Difteria*. Simptome principale.

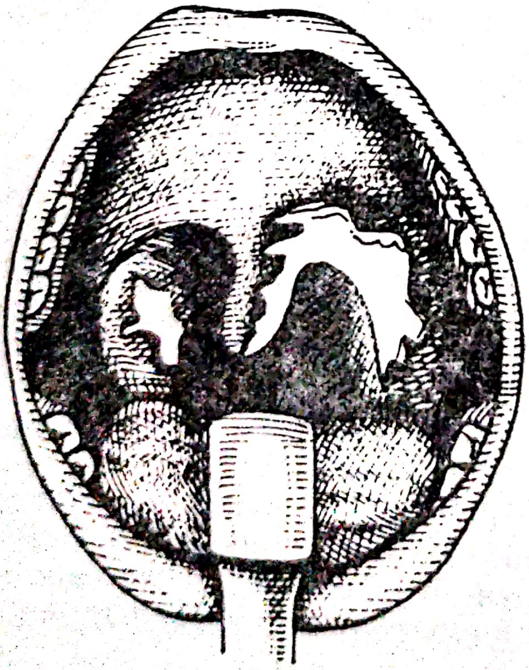


Fig. 7.5. — *Angină difterică*. False membrane pe amigdale.

Angina difterică malignă sau *forma gravă* a difteriei, care apare foarte rar astăzi, afectează mai ales copiii din mediul rural. Are un debut brusc, starea generală se agravează rapid, falsele membrane se extind repede și capătă colorație brună, din cauza hemoragiilor locale. Copilul exală un miros fetid din cavitatea bucală. Edemul periganglionar este imens. Pot să apară hemoragii cutanate şi mucoase, ficatul este mărit de volum, oliguria este accentuată, însoţită de albuminurie. Decesul se produce în cîteva zile, în insuficienţă cardiocirculatorie gravă.

7.4.4.2. DIFTERIA LARINGIANĂ

Laringita difterică sau *crupul difteric* reprezintă localizarea laringiană a infecţiei difterice. Apare mai ales la copii între 1 şi 4 ani. Localizarea laringiană a difteriei poate fi primară, ca manifestare izolată şi independentă a difteriei, sau secundară, dezvoltîndu-se prin extinderea anginei difterice (eventualitatea cea mai frecventă).

Tabloul clinic este asemănător cu al altor laringite acute obstruante. *Debutul* este necaracteristic cu febră moderată, paloare, nelinişte, răguşeală şi tuse.

Perioada de stare se desfăşoară în 3 etape principale :

— Etapa disfonică este caracterizată prin tuse banală, la început, apoi tuse supărătoare cu o tonalitate deosebită. Vocea la început este răguşită, apoi devine rapid voalată, apoi ştearsă şi în curînd se ajunge la afonie.

— Etapa dispneică este caracterizată prin dificultăţi în respiraţie. În această etapă, semnul principal este dispneea, care obligă copilul la eforturi respiratorii, respiraţia fiind mai frecventă. La polipnee, în această etapă, se adaugă 2 semne caracteristice laringitei acute obstruante : cornajul şi tirajul. Cornajul constă dintr-o respiraţie zgomotoasă, prelungită, asemănătoare trecerii aerului printr-un orificiu îngust. Tirajul se manifestă, in inspiraţie, prin deprimarea spaţiilor suprasternale, supra- şi subclaviculare, intercostale, epigastrice, din cauza diferenţei de presiune dintre aerul din plămîn şi presiunea atmosferică.

— Etapa asfixică se caracterizează prin accese de sufocare, cu agitaţie marcată, groază, paloare marcată, cianoza buzelor şi a extremităţilor. În final, se ajunge la asfixie, însoţită de somnolenţă : faţa devine lividă, extremităţile se răcesc şi devin cianotice, pulsul devine neregulat. Dacă nu se iau măsuri rapide şi energice de tratament, copilul poate face convulsii sau intră in comă şi sfîrşeşte letal

În formele grave, se poate produce extinderea falselor membrane de la laringe la trahee şi bronhii, realizînd adevărate mulaje ale arborelui traheobronsic, care se pot vedea la necropsie.

În general, tabloul clinic al crupului difteric este determinat de consecinţele obstrucţiei mecanice de către falsele membrane din laringe, hiperemia şi edemul de la acest nivel, ceea ce duce la împiedicarea pătrunderii aerului în arborele respirator.

Semnele de *toxemie* sînt minime în laringita difterică primitivă, deoarece toxina este puţin absorbită prin mucoasa laringelui. Cel mai frecvent, laringita difterică se asociază cu angina difterică şi, în această situaţie, tabloul clinic cuprinde ambele aspecte : obstrucţie mecanică şi toxemie.

Forma comună de laringită difterică netratată duce la sfîrşit letal. Tratată la timp, cu întregul arsenal terapeutic, crupul difteric se poate vindeca, rămînînd de actualitate pericolul complicaţiilor tardive.

7.4.4.3. DIFTERIA NAZALĂ ŞI ALTE LOCALIZĂRI

Difteria nazală sau *rinita difterică* este localizarea infecţiei difterice la nivelul mucoasei nazale. Poate fi primitivă sau secundara unei angine difterice.

Debutul difteriei nazale este asemănător cu al guturaiului, fiind caracterizat printr-o secreţie nazală, la început seroasă, care poate deveni ulterior serosanguinolentă. Uneori, apare epistaxis. Secreţia nazală, unilaterală sau bilaterală, devine mucopurulentă, producînd iritaţia, apoi eroziuni ale narinelor şi ale buzei superioare, cu cruste, care pot avea aspect de impetigo. Secreţiile nazale serosanguinolente, iar apoi mucopurulente, ascund vederii uneori falsele membrane ale septului nazal.

Febra, dacă este prezentă, este de obicei mică.

Absorbţia redusă a toxinei difterice la nivelul mucoasei nazale explică benignitatea bolii şi lipsa semnelor generale. Difteria nazală poate avea o evoluţie rapid favorabilă, în cazul cînd este tratată corect cu antitoxină difterică. Dacă nu s-a diagnosticat şi tratat, exsudatul nazal persistă mai multe zile sau săptămîni, putînd genera complicaţii. Difteria nazală constituie o sursă de infecţie foarte importantă pentru contacţii receptivi din jur.

Difteria conjunctivală prezintă un edem intens conjunctival şi palpebral, cu roşeaţă şi formarea ulterioară de false membrane.

Difteria anală şi *difteria vulvovaginală* apar rar, sub forma unor leziuni ulcerative, însoţite de false membrane.

Difteria otică afectează conductul auditiv extern, fiind însoţită de un exsudat purulent.

Difteria cutanată poate să apară la nivelul unor excoriaţii, plăgi, eczeme, prezentîndu-se sub forma unor leziuni ulcerative acoperite cu false membrane.

7.4.5. COMPLICAŢII

De la aplicarea antibioticelor, incidenţa complicaţiilor bacteriene prin *suprainfecţie* a scăzut foarte mult.

Complicaţiile *toxice*, produse de toxina difterică, sînt cele mai frecvente complicaţii ; survin mai ales după angina difterică şi, mai rar, după laringita difterică sau după alte localizări difterice. Cele mai importante sînt complicaţiile cardiovasculare, nervoase şi renale.

Complicaţii cardiovasculare. *Miocardita,* complicaţie redutabilă a difteriei, apare frecvent şi prezintă o gravitate remarcabilă. Este cu atît mai severă şi mai frecventă, cu cît falsele membrane sînt mai extinse şi tratamentul antitoxic s-a efectuat mai tîrziu.

Miocardita poate surveni în două momente ale bolii şi anume :

— Miocardita *precoce* apare în primele 10 zile de boală şi duce la moarte fulgerătoare, manifestîndu-se prin tahicardie, tulburări de ritm, insuficienţă circulatorie gravă.

— Miocardita *tardivă* apare în a 2-a sau a 3-a săptămînă de boală, cînd leziunile locale sînt deja vindecate, manifestîndu-se prin paliditate accentuată, hipotensiune arterială, puls slab şi filiform, la care se adaugă semne de suferinţă cardiacă cu zgomote asurzite, neregulate. Copilul este dispneic, are dureri epigastrice, vărsături, hepatomegalie și decesul poate surveni brusc. Pe E.C.G., se constată modificări importante : voltaj scăzut, negativarea undei *T*, alungirea intervalului *P—R*, bloc atrioventricular de diferite grade, semne de alterare miocardică difuză. Dacă tratamentul este corespunzător și copilul supraviețuiește, recuperarea este, de obicei, completă.

Complicații nervoase. *Nevrita* reprezintă complicația toxică nervoasă a difteriei, de obicei cu afectarea fie a nervilor cranieni, fie a nervilor periferici. Nevritele din cadrul difteriei apar după o perioadă de latență ; sînt predominant bilaterale, cu atingeri mai frecvent motorii decît senzoriale, avînd în general o evoluție favorabilă.

Lezarea toxică a nervilor determină un proces de demielinizare, care poate să apară precoce (în primele 7 zile de boală) sau tardiv (între a 2-a și a 5-a săptămînă de boală).

Complicațiile nervoase ale difteriei au, de obicei, o evoluție capricioasă, cu localizări care pot să apară succesiv, la întimplare.

Paralizia vălului palatin, prin lezarea nervilor glosofaringian și pneumogastric este cea mai obișnuită complicație nervoasă a difteriei. Apare între a 14-a și a 21-a zi de boală, manifestîndu-se prin : voce nazonată, refularea lichidelor pe nas, hipoacuzie, imposibilitatea de fluerat. Local, se observă inerția vălului palatin, care atîrnă ca o perdea, lueta fiind atrasă către partea sănătoasă. Regresează sub tratament și se vindecă de obicei în 2—4 săptămîni.

Paraliziile oculare apar in a 5-a săptămînă de boală, fiind caracterizate prin paralizii ale musculaturii acomodației, determinînd o lipsă de claritate a vederii. Mai frecvent, sînt afectați mușchii extraoculari, determinînd strabism.

Paralizia diafragmului apare ca rezultat al nevritei nervului frenic. Dacă nu se intervine cu respirație artificială, această complicație nervoasă poate duce la moarte.

Paralizia membrelor, prin nevrite ale nervilor membrelor, se caracterizează prin pareză sau paralizie flască, cu absența reflexelor osteotendinoase, parestezii, senzație de arsură. Apare tardiv, de la a 6-a pînă la a 10-a săptămînă de boală.

Alte complicații toxice. *Rinichiul* este afectat frecvent, mai ales în difteria malignă, predominînd leziunile toxice la nivelul tubilor. *Glanda suprarenală* poate prezenta leziuni degenerative de tip hemoragic.

7.4.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Un diagnostic pozitiv *precoce* în difterie este esențial, deoarece întîrzierea diagnosticului și deci întîrzierea aplicării antitoxinei difterice (serul antidifteric) poate determina serioase riscuri pentru copilul bolnav.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe *date epidemiologice* (eventual contact cu un bolnav de difterie sau purtător ; prezența sau absența stării de imunitate, realizată prin vaccinarea antidifterică, eventual controlată prin reacția Schick), *date clinice* (angină pseudomembranoasă, periadenită, stare generală afectată, paloare, astenie, prostrație etc.) și *date de laborator*.

Leucograma arată leucocitoză marcată, peste 10 000—12 000/mm³, cu neutrofilie importantă şi deviere spre stînga, ceea ce ajută la fixarea diagnosticului pozitiv.

Examenul bacteriologic este cel mai important şi confirmă cu certitudine diagnosticul de difterie. Acest examen este obligatoriu în orice angină suspectată de a fi difterie. Diagnosticul bacteriologic al difteriei implică un maximum de urgenţă şi folosirea celor mai adecvate metode de laborator. Recoltările de produse patologice se fac din faringe, din nas şi din orice altă secreţie patologică suspectă, de pe mucoase, plăgi etc.

Tehnica cea mai potrivită pentru succesul acestui diagnostic este următoarea :

— recoltarea produselor patologice se face cu 3 tampoane sterile, de preferinţă dimineaţa pe nemîncate sau cel puţin la 2—3 ore după masă, înainte de a se face gargară, prelevîndu-se exsudatul de sub falsa membrană ;

— cu unul din tampoane se fac frotiuri pentru un diagnostic de orientare ;

— al doilea tampon se însămînţează direct pe medii solide, pentru a scurta durata stabilirii diagnosticului (mediul Tinsdale, Gundel-Tietz sau Loeffler) ;

— al treilea tampon se însămînţează pentru îmbogăţire pe mediul lichid OCST (ou, cistină, ser, telurit), cu o incubare de 12—14 ore, cu trecere apoi pe mediile solide indicate mai sus. Mediul OCST înmulţeşte numeric bacilul difteric şi creşte metabolismul germenului, permiţînd ulterior o dezvoltare mai rapidă pe mediile selective solide.

După incubare de 24 de ore la 37°, se examinează mediile însămînţate. În caz de difterie, se dezvoltă colonii mici, cenuşii cu halou maron-cafeniu, caracteristic, iar frotiul efectuat din colonii demonstrează morfologia caracteristică a bacilului difteric.

Identificarea bacilului difteric se face pe baza caracterelor morfologice, culturale şi enzimatice.

Mediul Tinsdale stabileşte diagnosticul de specie *Corynebacterium diphteriae*. Pentru a stabili tipul de bacil difteric (gravis, mitis sau intermedius), se foloseşte aspectul cultural pe mediul Gundel-Tietz.

Pentru a stabili *caracterul de patogenitate* a bacilului difteric, deci *toxinogeneza*, se utilizează 2 tehnici, şi anume :

— Testul Elek-Ouchterlony-Frobisher evidenţiază in vitro capacitatea toxigenă a bacilului difteric. Benzile de precipitare, care apar în bisectoarea unghiului format din linia de însămînţare a tulpinei şi banda de hîrtie de filtru, îmbibată in ser antitoxic, ilustrează capacitatea toxigenă a tulpinei respective.

— Inocularea a 2—3 ml de cultură în bulion de 24—48 de ore subcutanat la 2 cobai de 250 g, unul din ei fiind protejat cu 200 U.A.I. de ser antidifteric (antitoxină). Tulpina toxigenă determină la cobaiul neprotejat o reacţie locală necrotică şi generală după 1—4 zile.

Diagnosticul diferenţial. Acesta variază, în raport cu localizarea infecţiei difterice.

Angina difterică trebuie diferenţiată de următoarele boli :

— *Anginele pseudomembranoase,* determinate de alte bacterii (streptococi beta-hemolitici, stafilococ, pneumococ) prezintă falsa membrană localizată strict pe amgidale, de aspect, friabil, neaderentă, ușor detașabile ; febra este mare (39—40°), lipsesc fenomenele toxice generale, iar examenul bacteriologic (frotiu și cultură) pune în evidență germenul respectiv.

— *Mononucleoza infecțioasă* prezintă adenopatii generalizate, splenomegalie, leucocitoză cu formula leucocitară caracteristică (dominată de limfocite, monocitoide) și reacție Paul-Bunnel-Davidsohn pozitivă.

— *Angina fusospirilară* (Plaut-Vincent) este unilaterală, iar pe frotiu se observă germeni fusiformi și spirili.

— *Aspectul după amigdalectomie*, în care există false membrane, se diferențiază ușor prin anamneză.

— *Angina herpetică* prezintă și alte semne ale infecției herpetice (gingivită, stomatită, glosită).

— *Angina după ingestie de substanțe caustice* (sodă caustică, acizi puternici, petrol) prezintă leziuni iritative difuze, iar anamneza precizează ingestia de caustic.

— *Angina micotică* prezintă depozite albicioase și prezența pe frotiu a fungilor respectivi.

— *Angina ulceroasă sifilitică* prezintă plăci numeroase pe faringe, pilieri, amigdale, care persistă îndelungat, absența febrei, prezența altor semne de sifilis secundar, reacții serologice pozitive pentru lues.

— *Anginele ulceronecrotice* din unele boli grave de sînge (leucemie acută, agranulocitoză, panmielopatie) prezintă false membrane brune pe amigdale, din cauza prezenței de hemoragii, starea generală este foarte gravă, iar examenul morfologic al sîngelui periferic (eventual mielograma) clarifică diagnosticul.

Laringita difterică trebuie diferențiată de următoarele afecțiuni :

— *Laringita acută obstruantă virală* este însoțită de fenomene catarale respiratorii, disfonia este discretă sau se ajunge la afonie, lipsesc fenomenele generale toxice ; există de obicei și alte cazuri de infecții respiratorii virale în familie sau în colectivitate.

— *Laringita obstruantă rujeolică* prezintă fenomenele caracteristice invaziei de rujeolă (semnul Koplik) sau erupția rujeolică.

— *Laringita striduloasă* survine la copiii nervoși sau cu spasmofilie. Tabloul clinic se instalează brusc, noaptea, copilul fiind trezit de accesul de sufocație. Accesul cedează repede la comprese calde cervicale, iar a doua zi copilul nu mai are nimic.

— *Stridorul laringian congenital,* determinat de anomalii congenitale, persistă îndelungat și nu ajunge la dispneea gravă, caracteristică laringitei acute.

— *Crupul spasmodic,* prin edem subglotic, este probabil de cauză alergică (boala serului, nefrită edematoasă, sau edem inflamator de vecinătate).

— *Corpul străin intralaringian* este diferențiat prin anamneză și detectat prin laringoscopie sau examen radiologic. De obicei, copilul prezintă o sufocare bruscă și tuse în afebrilitate.

În etapa actuală, infecția difterică este cea mai rară cauză de laringită acută obstruantă, majoritatea acestora avînd etiologie virală.

7.4.7. PROGNOSTIC

Difteria este o boală cu un *prognostic sever,* atît prin letalitate, cît și prin afectarea anumitor organe, mai ales a miocardului.

La începutul secolului actual, *mortalitatea* în difterie era de 30—50%. Introducerea în terapie a antitoxinei difterice și a imunizărilor active antidifterice, aplicate pe scară largă, a redus considerabil mortalitatea prin difterie pînă la mai puțin de 5%. Cu toate acestea, prognosticul, în cazurile individuale de difterie ,trebuie să fie *extrem de rezervat.* Moartea subită poate surveni în situații variate, total imprevizibile, cum ar fi : obstrucția bruscă a căilor aeriene de către o porțiune de falsă membrană desprinsă, dezvoltarea unei miocardite cu insuficiență cardiacă, apariția unei paralizii respiratorii prin cuprinderea nervilor frenici. Deși cei care supraviețuiesc miocarditei sau nevritei difterice se vindecă complet, există situații cînd miocardita difterică poate fi urmată de tulburări cardiace permanente.

Prognosticul, in particular, depinde de variați *factori :*

— tipul de bacil difteric, tipul gravis fiind mai toxigen decît celelalte tipuri și producînd forme grave de difterie ;

— gradul de extindere a falselor membrane pe amigdale, de asemenea, agravează prognosticul ;

— vîrsta copilului, laringita difterică fiind mai gravă la sugar decît la copilul mai mare ;

— accesibilitatea la asistența medicală, care să asigure un diagnostic și un tratament precoce și corespunzător.

7.4.8. TRATAMENT

Tratamentul difteric se face numai în spitalul sau secția de boli infecțioase, fiind boală de *spitalizare obligatorie* și de declarare nominală

Copiii bolnavi de difterie vor fi puși în saloane mici, luminoase. Igiena tegumentelor și a mucoaselor trebuie păstrată ireproșabil. Se fac gargarisme cu ceai de mușețel.

Repausul la pat trebuie păstrat timp îndelungat, pentru evitarea complicațiilor cardiace, în medie 30 de zile, iar în cazuri foarte severe 50—60 de zile sau chiar mai mult, sub control E.C.G.

Regimul alimentar variază după localizarea infecției, după forma clinică și prezența complicațiilor. În angina difterică, cînd bolnavul are disfagie, alimentația este hidrolactată. După scăderea febrei și dispariția disfagiei, se adaugă făinoase, piureuri de legume și fructe. Mesele vor fi mici și dese. În laringita difterică, cu tulburări de deglutiție, din cauza paraliziei vălului palatin, alimentația se face cu mare atenție. Se dau alimente semilichide, sub formă de paste și piureuri ; uneori, alimentația trebuie administrată prin sondă nazogastrică, pentru evitarea bronhopneumoniei de aspirație.

Antitoxina difterică (serul antidifteric) reprezintă medicația esențială în difterie, singura capabilă să neutralizeze toxina difterică liberă, circulantă, și uneori și toxina în curs de fixare pe celule. Serul antidifteric nu are nici o acțiune asupra toxinei difterice fixate deja pe celulele pentru care are afinitate. Din această cauză, seroterapia trebuie aplicată cît mai precoce posibil. Numai seroterapia instituită în primele 3 zile de la debutul bolii este foarte eficace. Cu cît este aplicat mai tîrziu, eficacitatea serului scade și mortalitatea crește.

Pentru a obține un efect rapid, pentru administrarea serului, cea mai indicată este *calea intravenoasă,* în acest fel neutralizîndu-se in decurs de aprox. 30 de minute toată toxina circulantă ; administrarea intramusculară a serului antidifteric neutralizează toxina difterică in 4 ore. După administrarea intravenoasă, antitoxina difterică apare in saliva bolnavului, la cîteva minute după injectarea serului.

Serul antidifteric se administrează ținînd seama de principiile de aplicare a unui ser eterolog, prezentate anterior (vezi *5.4.1.2.).* După anamneză (dacă a mai făcut vreun ser eterolog ; dacă există un teren alergic), se testează sensibilitatea la serul eterolog (de cal), iar desensibilizarea se efectuează în raport cu rezultatul obținut la testare, iar după aceea se injectează toată cantitatea prescrisă de ser antidifteric.

Indicația seroterapiei se face pe date clinice, examenul bacteriologic aducînd rezultate mult prea tîrziu. Seroterapia se aplică și în caz de dubiu, cînd diagnosticul nu este cert. Totuși, cînd starea generală a copilului permite, se poate amîna pînă a doua zi, cînd apare rezultatul culturii.

Cantitatea de ser antidifteric este de 1 000—4 000 U.A.I./kilocorp. Doza maximă se utilizează cînd forma clinică este severă și cînd seroterapia se face tardiv. Dacă este posibil (în funcție de rezultatul testului de sensibilizare la proteina de cal), se administrează intravenos 1/4—1/3 din cantitatea totală de ser, iar restul intramuscular. Serul antidifteric, care se administrează intravenos, se diluează în proporție de 1/20 în soluție fiziologică, iar administrarea se face lent.

Anatoxina difterică se administrează obligatoriu, după 7 zile de la aplicarea serului antidifteric, în doze crescînde, deoarece infecția difterică nu determină o imunitate corespunzătoare ; se începe cu 0,1 ml, apoi 0,4 ml, continuîndu-se cu doze lunare de anatoxină antidifterică, schema completă de imunizare activă antidifterică.

Tratamentul antibacterian este necesar pentru sterilizarea organismului de bacilul difteric, dar el nu înlocuiește în nici un caz seroterapia. Antibioticul de elecție este eritromicina, sub forma de *eritromicină propionil,* în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, timp de 7—10 zile. Se mai poate folosi și penicilina G sau clindamicina.

Tratamentul patogenic. În formele hipertoxice, se administrează *corticosteroizi,* cu efect antitoxic, la început intravenos, apoi oral. Corticoterapia este indicată mai ales în formele grave de difterie cu șoc și în miocardita difterică ; de asemenea, este extrem de utilă, cu efect antiinflamator, în crupul difteric.

Alte tratamente. Se administrează vitamine (C în doze mari, B_1 și B_6). Aspirarea secrețiilor faringiene este obligatorie, cînd se acumulează multe secreții în acest loc.

În *laringita difterică,* în afară de antitoxină, eritromicină și celelalte măsuri terapeutice descrise, sînt necesare, în plus, măsuri pentru ușurarea respirației. Copilul trebuie plasat într-un salon cu atmosferă umedă. Secrețiile faringiene vor fi aspirate. Dacă, totuși, copilul rămîne dispneic, iritabil și cu tulburări respiratorii progresive, se practică *traheostomia,* care trebuie efectuată precoce, cînd copilul poate încă suporta această intervenție, și nu tîrziu, cînd devine cianotic și epuizat.

Miocardita difterică necesită un repaus absolut la pat, deoarece orice activitate poate declanșa moartea subită. Bolnavul cu miocardită trebuie hrănit și îngrijit ca un tetraplegic. Se aplică corticoterapie, oxigenoterapie, se injectează soluții de glucoză. Dacă există insuficiență cardiacă, se administrează cardiotonice.

Paralizia vălului palatului impune alimentația prin sondă nazogastrică.

Paralizia respiratorie se tratează ca și formele respiratorii de poliomielită (vezi și *10.9.9.).*

Tratamentul purtătorilor de bacili difterici. Eradicarea bacililor difterici din nazofaringele purtătorilor sănătoși este în general destul de dificil sau, uneori, chiar imposibil de realizat. Se administrează, de obicei, eritromicină propionil sau penicilină G, în dozele amintite, timp de 6 zile. Dacă tratamentul cu antibiotice nu reușește să sterilizeze acești purtători, se practică eventual amigdalectomia și/sau adenoidectomie.

7.4.9. PROFILAXIE

Bolnavii de difterie trebuie depistați precoce și izolați în secții de boli infecțioase, deoarece aceasta previne transmiterea infecției la contacți și generarea unor focare epidemice.

Izolarea bolnavilor se face timp de 30 de zile, în forma ușoară, și 50—60 de zile, în cazurile complicate. Suspecții de difterie sînt tratați ca și bolnavii, pînă la infirmarea diagnosticului.

Dezinfecția terminală se face în focar și dezinfecția continuă la patul bolnavului (obiecte, mobilier, camere).

Contacții copii din colectivități sînt izolați la domiciliu, pînă la obținerea rezultatului culturii exsudatului faringian. Contacților li se face testul Schick. La cei cu reacția Schick pozitivă, în anumite situații, se poate administra profilactic ser antidifteric 5 000 U.A.I. sau eritromicină, timp de 7 zile, după care sînt imunizați activ cu anatoxină difterică. Cei cu testul Schick negativ primesc un rapel de anatoxină difterică.

Purtătorii de bacili difterici convalescenți sau sănătoși sînt tratați cu eritromicină.

Profilaxia specifică. Imunizarea activă cu *anatoxină difterică* este singura măsură eficace, cu care se poate obține eradicarea bolii.

În țara noastră, primovaccinarea antidifterică se face la copiii în vîrstă de 3 luni sau peste cu trivaccin diftero-tetano-pertussis (Di-Te-Per), cu 3 injecții strict intramusculare de 0,5 ml, la interval de 30 de zile. Revaccinarea I se face cu trivaccin, la 6 luni față de terminarea primovaccinării. Revaccinarea a II-a se face cu trivaccin, după 18 luni de la revaccinarea I. Revaccinarea a III-a se face la vîrsta de 6—7 ani (la 3—4 ani de la revacinarea a II-a) cu bivaccin diftero-tetanic (Di-Te). Revaccinarea a IV-a se face la vîrsta de 13—14 ani cu bivaccin (Di-Te).

Eradicarea difteriei poate fi obţinută numai printr-o vaccinare generalizată la toată populaţia receptivă, aplicată cu regularitate în fiecare an, după calendarul de vaccinări.

BIBLIOGRAFIE

BALŞ M. şi colab. — Contribuţii la diagnosticul de orientare în difterie cu ajutorul anticorpilor fluorescenţi, *Microbiologia (Buc.)*, 1962, 3, 277.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Aspecte clinicoepidemiologice şi evolutive ale difteriei (1953—1962), *Pediatria (Buc.)*, 1964, 2, 24.

CALALB G. — Difteria, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.

CALALB G. şi colab. — Diagnostic rapide de laboratoire dans la diphtérie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1966, 25, 409.

DEUTSCH D., RISSMANN — Zur heitigen Behandlung der Diphterie unter Berücksichtigung der Kortikosteroide, *Münch. med. Wschr.*, 1960, 48, 2 506.

FUNT T. — Primary Cutaneous Diphteria, *J. Amer. med. Ass.*, 1961, 176, 273.

GAVRILĂ I. şi colab. — Corticoizi şi antibiotice în tratamentul crupului difteric, *Viaţa med.*, 1965, 20, 1 393.

KALANTEVSKAIA A. A., JUMATOV H. J. — Starea de purtător de bacili difterici la diferite niveluri de imunitate şi morbiditate, *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1969, 1, 55.

LEDBETTER M. K. — The EKG in Diphteric Myocarditis, *Amer. Heart. J.*, 1964, 68, 599.

MC CLOSKEY R. şi colab. — Treatment of Diphteria Carriers, *Ann. intern. Med.*, 1974, 81, 788.

MĂGUREANU E. — La diphtérie 1881—1964 en Roumanie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1965, 24, 781.

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII — Diagnosticul de laborator al difteriei, Bul. Ministerului Sănătăţii, 1965, 6, 30—48.

SPÎNU I. şi colab. — Investigaţii privind imunizarea antidifterică în Bucureşti, *Microbiologia (Buc.)*, 1977, 22, 87.

WEGMANN T. şi colab. — Ostschweizer Diphterie-Epidemie, 1974, *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, 107, 455.

VOICULESCU M. — Tratat de boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

TEODOROVICI GH. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

KRUGMANN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby Co., 1981.

7.5. TUSEA CONVULSIVĂ

Conf. dr. CL. TAINDEL

Tusea convulsivă este o boală infecţioasă acută şi contagioasă, determinată de *Bordetella pertussis*, caracterizată clinic prin accese caracteristice de tuse spasmodică. Tusea convulsivă a scăzut mult ca morbiditate, în urma aplicării vaccinului antipertussis, dar a rămas o boală severă, cu un înalt potenţial fatal, mai ales la copii sub vîrsta de 2 ani, în special în ţările cu populaţie neimunizată activ.

7.5.1. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agentul etiologic al tusei convulsive este *Bordetella pertussis*, un cocobacil gramnegativ, imobil mic de 1—2 μm lungime, nesporulat. Creşte bine pe mediul Bordet-Gengou (agar, glicerină, sînge şi cartof). Germenii proaspăt izolaţi din culturi sînt încapsulaţi, sînt tulpini virulente şi imunogene şi sînt consideraţi ca făcînd parte din faza I. Prin treceri repetate pe mediul Bordet-Gengou, germenul suferă modificări progresive şi ireversibile de tip fenotipic, care includ pierderea învelişurilor proteice, scăderea virulenţei pentru animale şi modificări în morfologia coloniilor. Aceste bacterii degradate fac parte din faza II, III şi IV. Faza a IV-a este constituită din tulpini nevirulente şi netoxice. La prepararea vaccinului antipertussis, se utilizează tulpini imunogene din faza I.

Bordetella pertussis are o *structură antigenică* complexă : un antigen *O* termostabil, important pentru calitatea imunogenă a vaccinurilor ; o toxină termolabilă, cu rol important în declanşarea simptomatologiei, prin iritaţia receptorilor vagali (bronhopulmonari).

Ca urmare a infecţiei cu *B. pertussis*, în organismul copilului iau naştere *anticorpi* : aglutinine şi anticorpi fixatori de complement.

Şi alte microorganisme sînt incriminate în etiologia unei boli foarte asemănătoare cu tusea convulsivă, denumită de unii şi „sindrom coquelucheoid“ (cocluşoid) şi anume : *Bordetella parapertussis*, *adenovirusuri* (tipurile 1, 2, 3, 5, 6, 12), *virusuri paragripale* şi (uneori) *virusul sinciţial respirator*.

Epidemiologie. Tusea convulsivă este *răspîndită pe întregul glob*, indiferent de climat şi zone geografice, dar mai ales în zonele temperate, unde evoluează endemoepidemic. În unele, ţări, tusea convulsivă reprezintă o importantă problemă de sănătate, cu o morbiditate şi mortalitate mare.

Distribuţia sezonieră este mai puţin bine precizată decît pentru alte boli infecţioase ale copilăriei şi variază de la o ţară la alta. La noi în ţară, se pare că incidenţa maximă este primăvara şi vara.

Morbiditatea prin tuse convulsivă înregistrează indici variaţi de la o ţară la alta. Odată cu introducerea vaccinării antipertussis, morbiditatea a scăzut foarte mult. La noi în ţară, pînă la aplicarea vaccinării antipertussis, se înregistra o morbiditate de 600/100 000 de locuitori. Morbiditatea a scăzut, după aplicarea vaccinării (1961), la 143 (1969) şi la 109 (1973) şi la 47 (1981) la 100 000 de locuitori.

Sursa de infecţie este numai omul, şi anume : bolnavii cu tuse convulsivă (boală tipică, boală necaracteristică, forme abortive) şi (mai rar) purtătorii de *B. pertussis*.

Transmiterea se face direct prin picăturile Flügge, prin contact cu o persoană bolnavă, emise de aceasta prin tuse, strănut sau chiar vorbă. Transmiterea indirectă a bolii, prin obiecte contaminate, este rară.

Contagiozitatea tusei convulsive este mai mică decît a rujeolei şi a varicelei, dar totuşi destul de crescută. Contagiozitatea în familie este mult mai mare (pînă la 90%), comparabilă cu cea din rujeolă sau varicelă. Contagiozitatea în colectivitate este mult mai mică, 25—50%, demonstrînd marea importanţă în transmiterea bolii a contactului intim şi repetat, realizat în cadrul familiei.

Perioada de contagiune începe după 7 zile de la contactul infectant, menţinîndu-se 3—4 săptămîni de la debutul bolii, în cazurile netratate cu antibiotice. În cazurile tratate precoce cu antibiotice, perioada de contagiune se scurtează la 8—10 zile. Perioada de cea mai mare contagiozitate este prima parte a bolii, faza de tuse catarală, necaracteristică.

Receptivitatea faţă de tusea convulsivă este generală, dar bineînţeles mult mai mare la copii. Nou-născuţii pot face boala în primele săptămîni de viaţă, deoarece nu se transmite transplacentar o imunitate, chiar dacă mama este imună. Deşi 90% din copii fac boala pînă la vîrsta şcolarităţii, există totuşi şi adulţi receptivi, care pot face boala.

Tusea convulsivă este una din puţinele boli infecţioase, care este mai frecventă şi mai gravă la fete decît la băieţi, fapt de observaţie care nu şi-a găsit o explicaţie valabilă pînă în prezent.

Imunitatea lăsată de boală este durabilă, în marea majoritate a cazurilor, pentru toată viaţa. Deşi recidiva de tuse convulsivă este rară, ea a putut fi dovedită bacteriologic, în ambele îmbolnăviri, ceea ce dovedeşte că imunitatea scade cu timpul, după infecţia primară sau după vaccinare.

Observaţii epidemiologice arată că imunitatea antipertussis este specifică. În zone în care boala nu a mai apărut un timp îndelungat, persoane de toate vîrstele pot fi receptive la infecţie. Cu ocazia îmbolnăvirii, apar anticorpi aglutinanţi, a căror titrare este utilă pentru diagnosticul pozitiv al bolii.

7.5.2. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. *Poarta de intrare* este mucoasa tractusului respirator, unde germenul se multiplică, producînd necroze ale epiteliului bronşic şi infiltraţie leucocitară. În general, germenul nu pătrunde în sînge. Această fază de bronşită corespunde cu perioada iniţială a bolii. Infecţia se poate extinde în straturile mai profunde, determinînd peribronşită şi un proces inflamator interstiţial pulmonar ; pot să apară zone de atelectazie şi emfizem, prin astuparea unor bronşiole cu mucus. Prin invazia bacteriană secundară, se pot constitui leziuni intraalveolare. Adeziunea germenilor de celulele epiteliale respiratorii este un factor esenţial pentru inhibarea acţiunii cililor şi ulterior necroza celulelor.

Bordetella pertussis posedă o proteină complexă, care cuprinde : factorul de sensibilizare histaminic, factorul determinant al limfocitozei şi o proteină activatoare, considerată de unii autori ca o exotoxină, care nu este invadantă, contribuind atît la distrucţia celulară locală, cît şi la alte manifestări sistemice ale bolii.

Accesele paroxistice de tuse sînt determinate de acţiunea excitantă a *B. pertussis* asupra terminaţiilor nervoase din căile respiratorii, care declanşează tusea ; spasmul musculaturii bronşice dă caracterul spastic al tusei. În faza de tuse bronhogenă, cînd mucoasa respiratorie este infectată cu *B. pertussis*, centrul tusei din sistemul nervos central este într-o stare de hiperexcitaţie şi declanşează accesul de tuse la excitanţii proveniţi din bronhii. În faza de tuse neuropsihogenă, centrul tusei rămîne hiperexcitabil, devine un centru dominant, care reacţionează prin tuse la incitaţii nespecifice (auditive, vizuale, emoţionale). Existenţa acestei dominante se poate menţine multă vreme, copilul reacţionînd prin tuse caracteristică convulsivă cu ocazia unei rinofaringite sau bronşite banale.

Patogenia encefalitei din tusea convulsivă este complexă, intervenind mai mulţi factori şi anume :

— hipoxia generată de accesele de tuse cu perioade de apnèe ;

— rupturi mici vasculare, cu microfocare hemoragice, provocate de accesele de tuse și de toxina germenului ;

— un factor alergic, prin obținerea unei stări de sensibilizare la complexul nucleoproteinic al *B. pertussis*.

Anatomie patologică. Modificări de tip *inflamator* apar pe mucoasa întregului tract respirator, de la nazofarinx la bronhii. Mucoasa prezintă congestie și infiltrații cu limfocite și polinucleare. Mucus vîscos și polinucleare sînt acumulate în lamina bronhiilor. Agregate de germeni sînt prinși între cilii epiteliului traheobronșic. Sub acest strat de germeni, epiteliul bronșic prezintă necroza zonei mediane și bazilare, cu infiltrații de polinucleare, leziuni considerate caracteristice tusei convulsive. Zone neregulate de atelectazie și emfizem rezultă din obstrucția parțială cu mucus în bronhii.

Leziunile de *bronhopneumonie*, cu exsudat în alveole, sînt de obicei secundare unei invazii cu alte microorganisme (pneumococ, stafilococ, streptococ etc.).

În *encefalită*, se constată o congestie intensă hemoragii cerebrale microscopice și pe meninge, modificări degenerative neuronale și chiar distrugerea unor celule nervoase (atrofie corticală). Hemoragii masive în parenchimul cerebral sau în spațiul subarahnoidian se constată rareori.

7.5.3. TABLOU CLINIC

Incubația este în medie de 10 zile, cu extreme între 7 și 21 de zile.

Perioada *prodromală* sau *catarală* durează 7—14 zile.

Debutul este insidios, cu semne de catar moderat al căilor respiratorii, tuse necaracteristică moderată, indispoziție, scăderea apetitului. Pulmonar, nu se constată nimic deosebit sau, cel mult, cîteva raluri bronșice. În continuare, caracterul tusei, care rămîne uscată, se modifică și devine din ce în ce mai spastică, mai frecventă în timpul nopții și spre dimineață. Important pentru diagnostic este faptul că această tuse nu cedează la tratament și, în loc să se amelioreze, se accentuează. În acest stadiu, copilul prezintă o stare generală bună.

La copilul mic, debutul poate fi sub formă de pseudocrup (rareori), cu dispnee accentuată și stridor laringian.

Perioada *convulsivă* sau *perioada de tuse paroxistică* durează 2—4 săptămîni și urmează pe nesimțite după stadiul cataral. Se caracterizează prin *accesul de tuse paroxistică*. Accesul este prevestit, de multe ori, de o senzație particulară de gîdilătură în gît, care solicită copilul să tușească. Alteori, accesul se anunță printr-un fel de „aură“ : senzație de neliniște, senzație dureroasă retrosternală, sufocare, stare de anxietate, căscat ori strănut repetat. Copiii, în această situație, întrerup jocul, unii aleargă cîțiva pași, ca și cum ar vrea să evite un pericol, cei care dorm se scoală brusc și se sprijină de barele patului ; alți copii par resemnați, așteptînd desfășurarea crizei, pe care simt că nu o pot înlătura.

Accesul caracteristic de tuse convulsivă începe printr-o *inspirație* mai profundă, suspinoasă, după care urmează o serie de secuse de tuse

(5—10) scurte, spastice, apropiate una de alta. Tusea este zdruncinătoare, secusele se prelungesc fără pauze între ele, ca şi cum ar scoate tot aerul din plămîni, ochii proemină, limba este propulsată cu vîrful în sus. Desfăşurarea accesului, în formele severe, are uneori un caracter dramatic. Poziţia imobilă a toracelui, cianoza feţei, anxietatea, arată

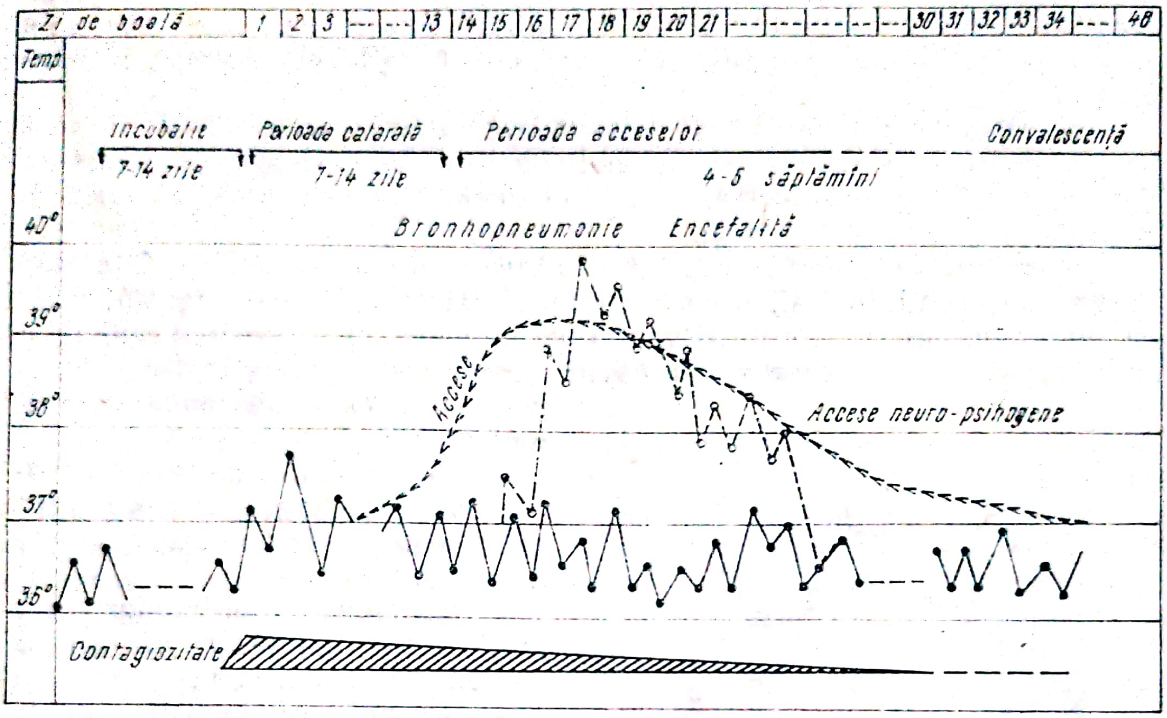


Fig. 7.6. — *Tusea convulsivă.* Simptome principale

o iminentă asfixie. În acest moment, se produce o *inspiraţie adîncă,* şuierătoare, stridoroasă, eliberatoare, numită *repriză,* care pune capăt accesului de tuse sau poate fi punctul de plecare al unor noi secuse de tuse, urmate de o nouă repriză. Zgomotul realizat de repriză este comparat cu zbieretul de măgar sau cîntatul cocoşului, motiv pentru care această boală se numeşte tuse măgărească. Totalitatea secuselor de tuse plus repriza formează o *chintă de tuse.* Mai multe chinte formează un *acces de tuse.* După mai multe chinte de tuse accesul ia sfîrşit, prin eliminarea unei spute filante, vîscoase, sticloase, însoţită uneori de multă salivă sau prin vărsături. Vărsăturile se pot repeta după fiecare acces de tuse.

Accesele de tuse apar în tot cursul zilei, dar predomină noaptea şi mai ales spre orele 2—4 spre dimineaţă. Numărul de accese este de 4—6, în formele uşoare, dar pot fi pînă la 20—30—40/24 de ore, în formele severe. Accesul poate fi mai scurt sau mai lung, de la cîteva secunde pînă la 1—2 minute, cuprinzînd uneori chiar 10—15 sau mai multe reprize. Aspectul feţei copilului în timpul accesului de tuse este cianotic.

În concluzie, tusea convulsivă este caracterizată clinic prin tuse uscată, spastică, chinuitoare, care survine sub formă de accese, cu orar predominant nocturn, este cianozantă şi emetizantă.

La sugari, un acces de tuse violentă se poate însoţi de *convulsii* parţiale sau generalizate, cu pierderea urinii şi a materiilor fecale. Accesele sînt intense şi prelungite, vărsăturile sînt frecvente, constituind o cauză de subalimentare, care duce la malnutriţie proteincalorică. Chiar accesele scurte se însoţesc de cianoză şi de apnee, care durează timp îndelungat, încît asfixia pare iminentă. Într-un astfel de acces, se poate produce moartea copilului. Tusea convulsivă este cu atît mai severă cu cît apare la o vîrstă mai fragedă, cele mai grave forme apărînd la nou-născuţi.

Comportarea copilului în intervalele dintre accese este diferită. Unii sînt epuizaţi, cad într-o somnolenţă sau stare de agitaţie excesivă, sînt palizi. Alţii, dimpotrivă, sînt bine dispuşi între accese, cu apetitul păstrat, ca nişte copii sănătoşi.

Aspectul exterior al copilului trădează uneori boala: faţa este edemaţiată, ochii lucioşi, umezi, cu fanta palpebrală mai îngustă, uneori cu hemoragii în conjunctiva bulbară, buzele uşor edemaţiate, frîul limbii prezintă o ulceraţie (la copiii care au cel puţin incisivii inferiori, fig. 7.7.), tegumentele feţii sînt palide.

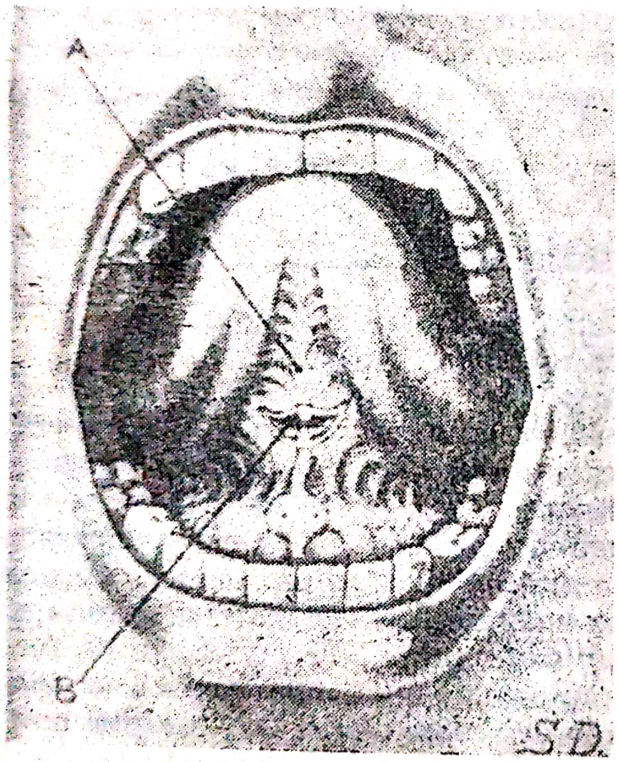


Fig. 7.7. — Ulceraţia frîului limbii în *tusea convulsivă.*

În perioada de tuse paroxistică, atîta vreme cît nu apar complicaţii, temperatura este normală.

Examenul pulmonar nu arată nimic deosebit, rareori se percep raluri bronşice. Tocmai lipsa semnelor stetacustice poate fi considerată ca un semn în favoarea diagnosticului de tuse convulsivă.

Radiologic, se descrie o imagine caracteristică exprimată printr-un proces infiltrativ, de aspect triunghiular, cu vîrful în hil, cu baza în unghiul cardiofrenic (triunghiul Götcke). Imaginea de hil îngroşat, cu umbre care iradiază în jur, dă şi aspectul de „cord în flacără“.

Perioada de convalescenţă durează 2—4 săptămîni în tusea convulsivă netratată. Accesele de tuse se răresc treptat, intensitatea lor scade, vărsăturile diminuă, tusea devine grasă, starea generală se îmbunătăţeşte, edemul palpebral scade, tegumentele feţii se recolorează normal.

În timpul acesta, este posibil ca, sub influenţa unei noi infecţii respiratorii de obicei virale sau prin expunere prelungită la frig, boala să se reaprindă, cu accese tipice de tuse paroxistică, care nu diferă de stadiul convulsiv al bolii, prelungind boala cu săptămîni sau chiar cu luni de zile.

Această *recrudescență* a bolii trebuie deosebită de tendința pe care o au unii copii, de a păstra caracterul spastic al tusei timp foarte îndelungat. Cu ocazia altei infecții respiratorii, alta decît cu *B. pertussis* (survenită la luni de zile sau chiar 1—2 ani după tusea convulsivă), tusea copilului reia aspectul acceselor clasice. O anamneză exactă lămurește situația.

7.5.4. COMPLICAȚII

Complicațiile mecanice, determinate de creșterea bruscă și accentuată a presiunii intracraniene, intratoracice și intraabdominale, în timpul acceselor de tuse, pot fi următoarele : *pneumotorax, emfizem mediastinal, hernie ombilicală, prolaps rectal.* De asemenea, prin același mecanism, plus tulburările vasculare determinate de toxina *B. pertussis*, se pot determina *hemoragii* (cerebrale, conjunctivale, pulmonare, nazale).

Complicațiile respiratorii (în afara celor mecanice) pot avea 3 mecanisme, și anume :

— *Bronhopneumopatiile acute* apar fie prin extinderea acțiunii *B. pertussis* asupra parenhimului pulmonar, fie (cel mai des) prin suprainfecție bacteriană, care găsește condiții propice prin leziunile anterioare ale mucoasei respiratorii determinate de *B. pertussis*. Cel mai frecvent, intervin : stafilococul, pneumococul, bacilii gramnegativi. Aceste suprainfecții apar, mai ales, la vîrste foarte mici și, în special, la rahitici cu malnutriție proteincalorică.

Aceste complicații prin suprainfecții pulmonare, reprezintă cele mai frecvente complicații în tusea convulsivă. Copilul face febră, devine dispneic, cianotic, cu insuficiență respiratorie și circulatorie. Stetacustic, se constată raluri subcrepitante fine în ambii cîmpi pulmonari. Radiologic, se constată focare de bronhopneumonie. În leucogramă persistă limfocitoza, dar în formula leucocitară se produce o creștere a proporției polinuclearelor, față de situația dinaintea apariției complicației.

— *Tulburările de ventilație* pot duce la *atelectazie pulmonară,* o complicație severă. Este o manifestare tardivă (după 2 săptămîni de la apariția acceselor) și este determinată de obstruarea bronhiilor distale și bronhiolelor cu secreții mucoase și vîscoase, dar și de o pareză bronșică, produsă de acțiunea directă a toxinei asupra filetelor nervoase peribronșice. În atelectazia pulmonară, febra este trenantă, însoțită de cianoză. Diagnosticul clinic este dificil. De obicei, este recunoscută numai prin examene radiologice. Atelectazia poate fi parcelară sau întinsă, poate cuprinde un segment sau un lob întreg.

— *Tulburările funcționale respiratorii* sînt caracterizate prin *crize de apnee,* care apar relativ frecvent la vîrste foarte mici și reprezintă una din cele mai grave complicații. Există apnee spastică și apnee paralitică. *Apneea spastică,* mai frecventă, apare de obicei la sfîrșitul unui acces de tuse sever. Toracele rămîne fixat, iar cianoza este intensă ; pot să apară chiar convulsii. Este mai puțin gravă, copilul de obicei își reia singur respirația, fie spontan, fie prin administrare de oxigen. *Apneea paralitică*, mai puțin frecventă, este mult mai gravă. Apare la sfîrșitul unui acces, prin oprirea respirației; copilul devine palid, își pierde conștiența și, dacă nu este reanimat respirator imediat, poate evolua letal.

Complicații ale sistemului nervos:

— *Convulsiile* reprezintă o complicație frecventă, indicînd o evoluție severă a bolii. Convulsiile se pot datora și vărsăturilor, cu pierderea acidului din sucul gastric și consecutiv alcaloză. Alte cauze de convulsii pot fi alterarea țesutului cerebral, prin asfixia din cursul acceselor severe sau prin fenomene hemoragice din substanța nervoasă sau prin hemoragie subarahnoidiană.

— *Encefalita pertussis* este cea mai importantă complicație nervoasă a tusei convulsive. Apare în general în a 3-a sau a 4-a săptămînă de boală. Copilul face febră, devine somnolent sau agitat, cu mișcări coreiforme, face convulsii tonico-clonice și își pierde conștiența. În raport cu localizarea cerebrală, apar paralizii ale membrelor, strabism, ptoză palpebrală, hemipareză, nistagmus, ataxie și uneori tulburări senzoriale, mai ales cecitate.

Evoluția este gravă și, dacă nu este tratată energic, prezintă o mortalitate mare și un important proces de sechele.

Complicații O. R. L.: otite medii acute, sinuzite.

Sechele. Tusea convulsivă netratată poate fi urmată de bronșiectazii și, uneori, de emfizem pulmonar. Formele severe, cu accese repetate și crize de apnee sau cele de encefalită, pot fi urmate de defecte psihice sau motorii.

7.5.5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv, se stabilește pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Datele epidemiologice sînt utile cînd se poate stabili sursa de infecție, în familie la copii sub 1 an sau în colectivități închise la cei peste 1 an. Uneori, este dificil de stabilit contactul infectant (la policlinică sau cu bolnavi cu forme atipice sau cu purtători). *Datele clinice* sînt foarte tipice și au fost descrise.

Leucocitoza (20 000/mm^3) și *limfocitoza* pînă la 90% sînt caracteristice tusei convulsive. Creșterea numărului de leucocite apare către sfîrșitul perioadei catarale, pentru ca ulterior, în perioada de tuse paroxistică, să ajungă la valorile mai sus menționate.

Izolarea B. pertussis se poate face în perioada catarală. Ulterior, în a 3-a sau a 4-a săptămînă de boală, izolarea se obține în mai puțin de 50% din cazuri. Pentru culturi, se folosește mediul Bordet-Gengou. Se însămînțează secrețiile recoltate din nas și din faringe, cu un tampon fin de vată. Coloniile apar după 72 de ore pe mediul Bordet-Gengou, iar identificarea se face cu seruri aglutinante. Un rezultat negativ al culturii nu infirmă tusea convulsivă. De fapt, izolarea germenului nu este o tehnică curentă, ea fiind utilizată mai ales în scopuri științifice.

Folosind metoda cu *anticorpi fluorescenți* și secreții nazofaringiene se obțin rezultatele în 24 de ore, dar rezultatele sînt frecvent negative.

Diagnosticul serologic este mai util. De obicei, se titrează anticorpii aglutinanți și anticorpii fixatori de complement. Reacția de aglutinare arată o creștere a titrului anticorpilor, de obicei după 2 săptămîni de boală pînă la 1/1 280 sau chiar mai mult. O creștere de 2—3 ori a titrului în serul de convalescent, față de serul perioadei acute asigură diagnosticul de tuse convulsivă, boală care este dovedit acum că poate fi determinată și de alți agenți etiologici, în special de virusuri.

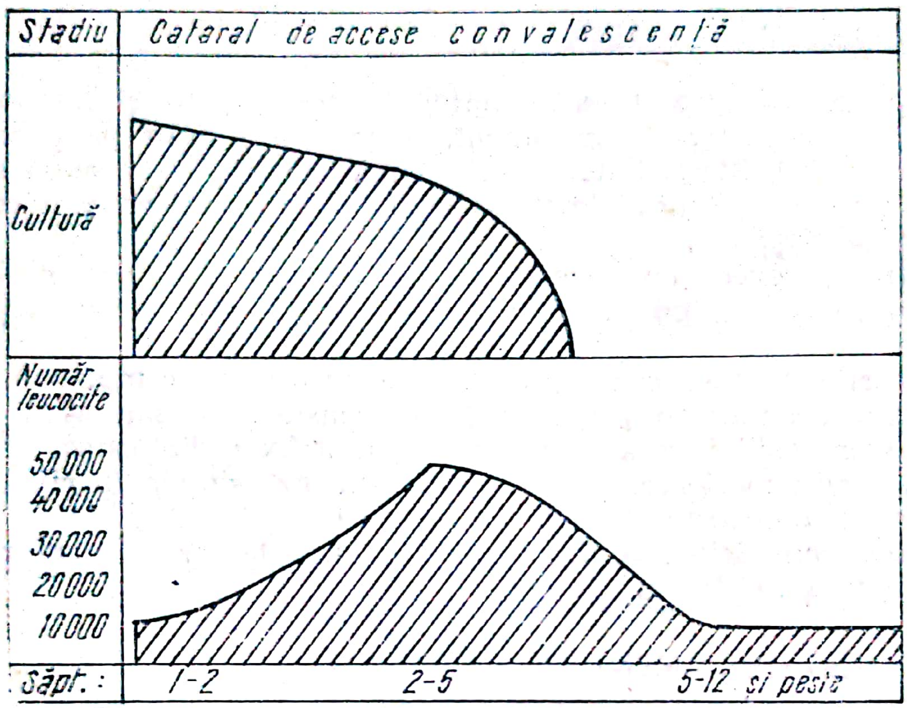


Fig. 7.8. — *Tusea convulsivă.* Diagrama examenelor de laborator.

Diagnosticul *diferențial* al tusei convulsive se poate face cu :

— *Infecții ale căilor respiratorii (rinofaringite, adenoidite, bronșite)*, determinate de variați agenți patogeni, în special virusuri (adenovirusuri, virusuri paragripale, sincițial respirator). Spre deosebire de tusea convulsivă, în aceste situații, există febră, manifestări obiective, în raport de localizare, leucopenie, iar reacția de aglutinare pentru *B. pertussis* este negativă.

— *Rujeola* în invazie se diferențiază prin prezența semnului Koplik, prezența febrei și a catarului oculonazobronșic.

— *Tuberculoza gangliopulmonară* se diferențiază prin examen radiologic, IDR la PPD și alte semne de tuberculoză.

— Alte *formații mediastinale cumpresive* (tumori, hipertrofie de timus) se diferențiază radiologic.

— *Spasmul laringian* prezintă stridor, care precede accesul de tuse, starea generală este gravă, cianoza și dispneea nu dispar după accesul de tuse ; există semne de spasmofilie.

— *Laringita acută obstruantă* prezintă dispnee, tiraj și cornaj, iar tusea apare sub formă de accese, în mod brusc și durează puțin.

— *pneumonia și bronhopneumonia* prezintă febră, semne obiective de condensare pulmonară, examenul radiologic caracteristic.

— *Fibroza chistică* se diferențiază prin istoric familial, prezența unei boli cronice digestive cu steatoree.

— *Corpul străin intralaringian* sau *intrabronșic* prezintă o dispnee permanentă și între accesele de tuse, cu abolirea murmurului vezicular într-un sector pulmonar și examen radiologic caracteristic.

7.5.6. PROGNOSTIC

Vaccinarea antipertussis, antibioticoterapia, ca și îmbunătățirea generală a metodelor de tratament, a ameliorat mult prognosticul în tusea convulsivă. Mortalitatea a scăzut foarte mult, fiind acum sub 1%. Formele severe și cazurile letale aparțin în mare majoritate vîrstei primului an de viață.

Formele severe cu encefalită, cele cu convulsii, cu bronhopneumonii întinse au un prognostic rezervat atît imediat, cît și în perspectivă.

Cazurile de tuse convulsivă tratate tardiv sau complicate cu atelectazii pot conduce în perspectivă la bronșiectazie sau astm bronșic.

Moartea subită poate interveni prin asfixie din cauza obstruării căilor aeriene superioare, ceea ce dovedește necesitatea îngrijirii atente și competente de către cadrele medii sanitare.

Tusea convulsivă, corect și la timp tratată, are o evoluție bună atît imediată, cît și în perspectivă.

7.5.7. TRATAMENT

Cea mai mare parte a cazurilor de tuse convulsivă sînt *forme medii* și *ușoare* care pot fi îngrijite în mod corespunzător *la domiciliu*, în condiții de izolare, care durează 10 zile la copiii tratați cu antibiotice și 4 săptămîni la copiii netratați cu antibiotice. În această situație, copiii trebuie să stea cît mai mult timp în aer proaspăt, fie în aer liber, fie într-o cameră bine aerisită și răcoroasă, deoarece răcoarea calmează tusea.

Formele severe și *complicate* de tuse convulsivă, ca și toate cazurile la copii în vîrstă de pînă la 2 ani, se internează în spital.

Repausul la pat nu este obligatoriu decît pentru formele severe și cele complicate.

Igiena mucoaselor, în special a cavităților bucale, trebuie bine asigurată, pentru prevenirea infecțiilor micotice.

Alimentația copilului cu tuse convulsivă trebuie să fie cît mai substanțială, corespunzătoare vîrstei, cuprinzînd toate principiile alimentare. Copilul trebuie alimentat după accesul de tuse, cu prînzuri mici, lichide sau semilichide, cu evitarea alimentelor iritante sau sfărîmicioase (condimente, biscuiți, pesmet etc.), care pot constitui excitante pentru tuse.

Tratamentul etiologic specific poate fi făcut cu *imunoglobuline umane anti-pertussis*, cu efect bun în formele severe de tuse convulsivă, cu scăderea mortalității. Utilizarea lor este urmată de scăderea severității paroxismelor și a vărsăturilor. Doza este de 0,2 ml/kilocorp/zi, intramuscular, timp de 3 zile alternativ.

Tratamentul antibacterian, după părerea noastră, este indispensabil pentru ameliorarea și vindecarea bolii, ca și pentru sterilizarea bacteriologică, evitînd apariția complicațiilor bacteriene și diseminarea germenilor la copiii receptivi din anturajul bolnavului, suprimînd deci contagiozitatea. Eficacitatea tratamentului antibacterian este cu atît mai evidentă, cu cît este aplicat mai precoce și scade cu cît este mai tardiv. Rezultatele cele mai bune se obțin dacă antibioticul este administrat în primele 10 zile de boală.

Substanțele antimicrobiene active pe *B. pertussis* sînt următoarele : tetraciclina, cloramfenicolul, eritromicina, ampicilina, spiramicina, cotrimoxazolul. Astăzi, în tratamentul tusei convulsive se preferă *eritromicina propionil,* pe cale orală, în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6—8 ore, la copiii care nu varsă. În cazul cînd copilul are vărsături, se administrează *ampicilină,* intramuscular, în doză de 100 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6 ore. Durata tratamentului cu antibiotice este de 6—8 zile, uneori chiar mai mult, în formele rebele la tratament.

Tratamentul patogenic este foarte util în tusea convulsivă.

Corticoterapia se aplică cu bune rezultate, în cure scurte, în formele severe de tuse convulsivă, cu repetate crize de apnee, mai ales la nou-născuți și la sugari.

Calmarea tusei se face cu infuzii expectorante, iar cînd se însoțește de vărsături, se administrează clorpromazină *(Clordelazin,* Plegomazin).

Sedarea copilului *(Diazepam, Fenobarbital, Romergan)* se impune, cînd tusea este foarte frecventă și obositoare. Medicația sedativă are efect asupra sistemului nervos vegetativ, cu rol neuroleptic și deconectant, scăzînd hiperexcitabilitatea centrală nervoasă. Sedativele sînt contraindicate în formele asfixiante de boală, însoțite de apnee, în care ar putea duce la inhibarea tusei, la stagnarea secrețiilor și la favorizarea suprainfecțiilor bacteriene.

În *formele severe,* este necesară o foarte atentă și permanentă supraveghere a copilului de către soră și curățirea secrețiilor ; la nevoie, se iau măsuri de *reanimare respiratorie, oxigenoterapie, drenaj postural, cardiotonice.* Aspirația repetată a secrețiilor cu un cateter subțire ar putea preveni crizele de apnee, provocate de acumularea secrețiilor în faringe.

Suplimente de *vitamine* (A+D, C, K și grup B) sînt considerate utile în tusea convulsivă.

Tratamentul complicațiilor. Bronhopneumoniile prin suprainfecție bacteriană se tratează cu asocieri de antibiotice, care să acopere germenii cel mai frecvent incriminați (stafilococ, pneumococ, bacili gramnegativi). De obicei, se folosește asocierea *eritromicină + gentamicină* (sau kanamicină) sau asocierea *oxacilină + gentamicină,* peste tratamentul etiologic antimicrobian al tusei convulsive. La nevoie, se adaugă corticosteroizi, oxigen.

Encefalita se tratează cu doze mari de *hemisuccinat de hidrocortizon,* soluții hipertone de manitol și de glucoză (intravenos), diuretice

(Furosemid), sedative (Fenobarbital, Diazepam, Clordelazin), antitermice, vitamine din grupul B, oxigen. Hrănirea se face pe sondă nazogastrică. De asemenea, se corectează dezechilibrul hidroelectrolitic (vezi și *10.7.10.*).

7.5.8. PROFILAXIE

Măsuri față de bolnavi și contacți. Tusea convulsivă face parte dintre bolile care se declară numeric, periodic. Boala nu este de internare obligatorie. Izolarea bolnavilor durează 4 săptămîni, de la începutul perioadei convulsive, sau 10 zile, în cazurile tratate cu antibiotice. Izolarea se face la domiciliu, în spital. Cazurile complicate și sugarii sînt obligatoriu spitalizați. Suspecții sînt urmăriți cu atenție, luîndu-se aceleași măsuri ca și față de bolnavi. Contacții copii sînt supravegheați medical 3 săptămîni, din momentul ultimului contact cu bolnavul. Contacții sugari și cei sub 3 ani pot fi protejați cu *imunoglobuline umane specifice anti-pertussis*, 0,2—0,3 ml/kilocorp. La fel, se procedează și pentru distrofici sau convalescenți după boli anergizante. Protejarea contacților se poate face și cu eritromicină (30—40 mg/kilocorp/zi, timp de 5—7 zile) sau cu ampicilină. Copiii receptivi și contacții sînt excluși din colectivitate sau de la școală pentru 14 zile.

Dezinfecția continuă și terminală se aplică în spitale.

Vaccinarea în tusea convulsivă. Profilaxia generală se realizează prin vaccinarea cu *vaccin anti-pertussis.* În țara noastră, primovaccinarea se face cu trivaccin diftero-tetano-pertussis (Di-Te-Per), cu 3 doze de 0,5 ml la interval de 30 de zile. Revaccinarea I se face la 6 luni după terminarea primovaccinării ; revaccinarea a II-a se face după 18 luni de la revaccinarea I.

Vaccinul anti-pertussis poate produce reacții postvaccinale : reacții locale (edem, eritem, durere) și generale (febră). Foarte rar, pot să apară complicații neurologice (encefalite, paralizii). Din acest motiv, se va da atenție la vaccinarea copiilor cu istoric personal de boli neuropsihice sau convulsii. În aceste situații, vaccinarea se începe cu doze mici și sub control atent.

BIBLIOGRAFIE

BRAUNER E. — Plămînul și schimburile respiratorii în tusea convulsivă, Teză de doctorat, Iași, 1963.

DONALDSON R., WHITACKER A. — Diagnosis of Pertussis by Fluorescent Antibody Staining of Naso-pharyngeal Smears, *Amer. J. Dis. Child.* 1960, 99, 423.

FELDMAN G. V. și colab. — Viruses and Whooping-cough, *Lancet*, 1972, *I*, 379

GOLĂESCU MARIA și colab. — Aspecte grave ale pneumopatiei pertussis, *Med. interna (Buc.)*, 1960, 11, 1 703.

IONESCU GABRIELA și colab. — Actualități în etiologia, patogenia și epidemiologia tusei convulsive. *Microbiologia (Buc.)*, 1973, 1, 49.

LUCIAN M., CALOMFIRESCU AL. — Influence de la vaccination antipertussis sur les formes cliniques de la maladie, *Arch roum. Path. exp.*, 1965, 24. 831.

PERSTON N. — Protection by Pertussis Vaccine, *Lancet*, 1976, *I*, 1 065.

RABO E. — Drug Prophylaxis in Pertussis, *Lancet*, *II*, 707.

SIMON N. şi colab. — Zur Ampicillin-Therapie des Keuchhustens, *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, 47, 2 435.

THURSBY R. D., GILES C. — Neurological Complications of Pertussis Imunization, *Brit. med. J.*, 1958, 2, 246.

WARE ST. — Management of Whooping Cough, *Lancet*, 1977, *II*, 872.

*** — Instrucţiuni privind diagnosticul de laborator al tusei convulsive, *Bul. Ministerul Sănătăţii*, 1969, 1, 3.

*** — Efficacy of Whooping-cough Vaccines used in the United Kingdom before 1968. A preliminary Report, *Brit. med. J.*, 1969, 4, 329.

*** — Whooping-cough Vaccination, *Lancet*, 1977, *II*, 71.

***— Vaccinuri şi vaccinări. Îndrumător metodologic pentru practicarea imunizărilor, *Bul. Ministerului Sănătăţii*, 1978, 6, 31.

VOICULESCU, M. — Tratat de boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

KRUGMANN S. — Infections Diseases of Children, Mosby Co., 1981.

8. BOLI INFECŢIOASE CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL, dr. ION PREDESCU

8.1. ENTEROCOLITA ACUTĂ INFECŢIOASĂ (date actuale generale)

Conf. dr. CL. TAINDEL

Enterocolita (gastroenterocolita) *acută infecţioasă* constituie una din cele mai răspîndite infecţii ale omului. După infecţiile respiratorii acute, enterocolita acută infecţioasă constituie o a doua mare cauză de îmbolnăvire umană în întreaga lume. Este caracterizată prin variate combinaţii ale următoarelor manifestări : greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale, cu sau fără febră. Este determinată de bacterii sau de virusuri.

Enterocolita acută infecţioasă este considerată printre „marile flagele sociale ale omenirii“, o problemă complexă, care poate compromite calitatea vieţii şi interesează un foarte mare număr de ţări. Fără a menaja alte grupe de vîrstă, enterocolitele acute infecţioase se înscriu printre afecţiunile cele mai frecvente ale sugarului şi ale copilului mic. După unele statistici, 70% din copiii pînă la vîrsta de 1 an suferă de enterocolită acută. Se estimează că anual apar în lume aprox. 500 000 000 de cazuri de infecţii intestinale acute la copii în vîrstă de 1—5 ani, din toate continentele, dar mai ales în Africa, America Latină şi Asia. Tot această boală este aceea care provoacă aprox. 5 000 000 de decese printre copii, în fiecare an. În ţările în curs de dezvoltare, mai ales, enterocolita acută constituie o importantă cauză de deces, mai ales printre copiii malnutriţi.

Studii multiple şi complexe, efectuate în ultimii 15 ani, au condus la progrese importante în stabilirea într-un mai mare procent a etiologiei, în elucidarea mecanismului patogenic, în privinţa tratamentului patogenic, etiologic şi simptomatic.

8.1.1. ETIOLOGIE (date actuale)

Progresele obţinute în domeniul microbiologiei şi al virusologiei, în ultimii 10—15 ani, dau posibilitatea identificării etiologiei enterocolitelor acute infecţioase ale copilului într-un procent de 80%.

În tabelul *8.1.*, sînt prezentate principalele microorganisme, care intervin în determinarea enterocolitelor acute, atît cele cunoscute mai de mult, cît şi cele recent descrise.

Agenți etiologici importanți ai enterocolitelor acute infecțioase

	Agent cauzal			*Tablou clinic*
	Familia	Genul	Specia	
Bacterii	*Micrococcaceae*	Staphylococcus	Enterotoxic	Enterocolită post antibiotice Toxiinfecții alimentare
	Enterobacteriaceae	Salmonella	Peste 1 700 specii	Enterocolite acute, toxiinfecții alimentare Febra tifoidă și paratifoide, septicemii Localizări organice variate
		Shigella	4 subgrupe : disenteriae, flexneri, boydii, sonnei	Dizenteria bacteriană
		Escherichia coli	150 specii enteropatogene	Enterocolite acute, predominant infantile
		Yersinia	Y. enterocolitica	Enterocolite acute, limfadenita mezenterică
	Vibrionaceae	Vibrio	V. comma	Holera
		Vibrio	V. parahaemolyticus	Enterocolite
	Spirilaceae	Campylobacter	C. foetus	Enterocolite
	Bacilaceae	Clostridium	Cl. botulinum	Botulismul
			Cl. perfringens	Toxiinfecții alimentare
			Cl. difficile	Enterocolite ulceromembranoase
Virusuri	*Rotavirusuri*		1, 2	Gastroenterite infantile
	Parvovirusuri	Norwalk, Hawai		Enterite
	Enterovirusuri	Poliomielitic	tip II	Enterocolite
		Coxsackie	A-17, 20, B-2	Enterocolite
		ECHO	2, 9, 11, 12	Enterocolite
	Adenovirusuri		11 și 18	Gastroenterite, limfadenită mezenterică
	Coronavirusuri			Gastroenterite
	Calicivirusuri			Gastroenterite acute
	Reovirusuri			Enterite
Protozoare			Entamoeba dysenteriae	Dizenteria amibiană
			Giardia lamblia	Enterocolite
Fungi			Candida albicans	Enterocolite

Cercetările efectuate au reușit să precizeze mai bine rolul unor microorganisme, a căror intervenție în patologia digestivă a copilului era mai puțin cunoscută pînă acum.

Precizările de mai sus se referă la următoarele categorii de microorganisme: *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemoliticus*, *Campylobacter foetus*, *Clostridium difficile* și variate *virusuri*. Intervenția acestora în producerea de enterocolite acute a fost ferm stabilită.

Astfel, s-au dovedit următoarele:

— Patogenitatea tulpinilor de *E. coli* este în funcție de toxinogeneza fiecărei tulpini și nu de serotipul tulpinii respective. Orice serotip de *E. coli* poate fi enterotoxigen sau invaziv. Tipul de *E. coli* enterotoxigen produce o diaree asemănătoare holerei. Tipul invaziv de *E. coli* produce o boală asemănătoare dizenteriei cu Shigella. *E. coli* determină infecții digestive acute mai ales la copilul mic. Tot tulpini de *E. coli* enterotoxigen sînt incriminate și în „diareea turiștilor“.

— *Yersinia enterocolitica* și *Campylobacter foetus* au fost recunoscute drept cauze importante ale enterocolitelor acute umane în lumea întreagă.

— *Vibrio parahaemoliticus* produce infecții intestinale acute, mai ales în Orientul Îndepărtat, la cei care trăiesc pe coasta oceanelor și care se hrănesc cu pește marin, crabi, creveți, stridii și alte „fructe de mare“.

— *Clostridium difficile* este agentul etiologic al enterocolitelor mucomembranoase, care apar la persoanele tratate cu lincomicină sau cu clindamicină, cel mai frecvent, boală avînd o evoluție severă.

— În etiologia enterocolitelor acute, mai ales la copii, intervin foarte frecvent *virusuri*, dintre care cele mai frecvente par a fi: rotavirusurile, coronavirusurile, adenovirusurile și enterovirusurile.

Această mare varietate etiologică, împreună cu numeroase condiții favorizante (deficiențe de igienă personală și alimentară, insuficiența apei potabile, deficiențe de sanitație, amploarea circulației între țări), explică marile dimensiuni actuale ale problemei enterocolitelor infecțioase acute.

8.1.2. PATOGENIE (date actuale)

Cercetările ultimilor ani au adus importante elucidări în mecanismul fiziopatologic al enterocolitelor acute infecțioase ale copilului.

Infecția este inițiată de atașarea, aderarea agentului patogen ingerat la mucoasa intestinală, la un segment anume al tractului intestinal, considerat caracteristic pentru infecția respectivă. Multiplicarea rapidă a germenilor este urmată de debutul bolii. Flora bacteriană normală intestinală poate preveni aderarea germenului patogen de mucoasă. Doi factori importanți pot altera acțiunea favorabilă a florei normale intestinale și pot predispune la infecții: tratamentul cu antibiotice cu spectru larg și malnutriția. Bacteria odată aderată la mucoasa intestinală poate exercita un efect toxic sau/și citopatic. Atașarea bacteriei la celulele epiteliale ale membranei se poate finaliza cu sau fără pătrunderea bacteriei în aceste celule.

În această ordine de idei, clasificarea enterocolitelor acute infecțioase, după criteriul patogenic, cuprinde 3 tipuri patogenice, și anume :

— *Diareea de tip enterotoxinic-exsudativă.* Acest tip de diaree este produs de unele bacterii toxigene, care acționează asupra mucoasei intestinale, fără a pătrunde în mucoasă și deci fără a determina leziuni la acest nivel. Acțiunea patogenică se exercită printr-o enterotoxină, secretată de bacteriile respective, care realizează o diaree severă cu caracter izotonic (cu compoziție asemănătoare plasmei), cu pierderi mari de apă și electroliți, mai ales de Na, Cl, K și Ca. În această situație, bolnavul poate pierde pînă la 1 litru de lichide pe oră.

Localizarea preferențială a leziunilor, în acest tip de diaree, este intestinul subțire.

Mecanismul intim, prin care se realizează efectul de exsudație intestinală, adică eliminarea unui lichid izotonic, este următorul : enterotoxina microbiană acționează asupra sistemului adenilciclază-AMP ciclic, determinînd creșterea adenilciclazei în celulele mucoasei intestinale și, în același timp, activarea AMP-ciclic, care la rîndul lui stimulează secreția de apă, Cl, Na, K și bicarbonat de sodiu în lumenul intestinal.

Agenții etiologici, care realizează diareea acută prin acest mecanism, sînt : vibrionul holeric, tulpinile enterotoxigene de *E. coli* și stafilococul enterotoxigen.

Clinic, acest tip de gastroenterită se manifestă prin scaune apoase, abundente, vărsături, deshidratare acută, febră nesemnificativă, lipsa leucocitelor în scaun (dovadă a lipsei de invazie a mucoasei intestinale).

Elucidarea mecanismului de producere a diareei în holeră și în alte sindroame holeriforme reprezintă una din cele mai importante achiziții actuale în domeniul enterocolitelor acute infecțioase. S-a putut explica, astfel, și integritatea mucoasei intestinale, inclusiv a vilozităților intestinale, în acest tip de diaree, și ca atare posibilitatea aplicării unei terapii eficace de reechilibrare hidroelectrolitică pe cale orală.

— *Diareea de tip invaziv local.* În acest tip de enterocolită, microorganismele pătrund local în epiteliul mucoasei intestinale, unde se multiplică și determină leziuni evidente ale mucoasei intestinale.

Localizarea preferențială a leziunilor în acest tip de diaree este colonul, în special colonul rectosigmoid.

Microorganismele care realizează diareea acută prin acest mecanism sînt shigellele, care produc dizenteria bacteriană. De asemenea, același mecanism îl realizează și alte microorganisme, care determină leziuni și în alte segmente ale intestinului : *E. coli* cu caracter invaziv, *Campylobacter foetus* și *Yersinia enterocolitica*.

Același mecanism de producere a diareei acute este realizat și de variate virusuri : rotavirusuri, parvovirusuri, adenovirusuri, enterovirusuri, coronavirusuri. Aceste virusuri determină leziuni ale tractusului intestinal, în diverse segmente ale lui (duoden, jejun), determinînd leziuni inflamatorii ale mucoasei, cu scurtarea vilozităților intestinale și alterarea epiteliului.

Tabloul clinic al acestui tip de diaree este caracterizat prin dureri abdominale, uneori scaune afecaloide, mucopiosanguinolente, febră moderată. Invazia mucoasei este dovedită de prezența polinuclearelor în scaun.

În acest tip de diaree, tip invaziv local, intestinal, terapia antimicrobiană păstrează o poziție majoră.

— *Diareea de tip invaziv, cu potențial de invazie sistemică.* În acest tip de diaree, germenii pătrund în stratul epitelial al mucoasei intestinale, în lamina propria, unde produc leziuni inflamatorii. Acest tip de infecție intestinală are un potențial invaziv mai important, cu posibilități de pătrundere în sistemul limfatic intestinal, și de acolo în circulația sanguină, realizînd bacteriemie și uneori localizări secundare în variate organe.

Acest tip de diaree este în general realizat de germenii din genul *Salmonella.*

Tabloul clinic al acestui tip de diaree este variabil, dar cel mai des este reprezentat de febră și scaune diareice fecaloide, cu prezența de leucocite în scaun. Tratamentul cu antibiotice păstrează și în acest tip de diaree o poziție majoră.

În unele enterocolite acute infecțioase, mecanismele patogenice se intrică, realizînd tablouri anatomopatologice și clinice complexe.

8.1.3. DIAGNOSTIC

În elaborarea unui diagnostic cît mai complet și corect în diareea acută infecțioasă, există la dispoziție următoarele posibilități :

A. *Stabilirea diagnosticului de boală și a formei clinice*, prin aprecierea următoarelor aspecte :

— segmentul din tubul digestiv predominant afectat (gastrită, gastroenterită, enterocolită, rectocolită) ;

— forma clinică, apreciind gradul de deshidratare, pierderile de electroliți, echilibrul acido-bazic, precum și afectarea altor organe sau sisteme ;

— starea de nutriție, boli concomitente, tratamente anterioare sau în curs.

B. *Aprecierea tipului patogenic dominant.* În măsura posibilităților, se precizează dacă domină tipul enterotoxinic, tipul invaziv local sau tipul invaziv sistemic.

Stabilirea corectă a acestor date permite nu numai un diagnostic corect, dar și aplicarea unor măsuri terapeutice adecvate, capabile să asigure bolnavului o evoluție favorabilă.

C. *Stabilirea etiologiei în diareea acută infecțioasă* este de importanță maximă, dînd posibilitatea aplicării unui tratament corespunzător. Cu mijloacele de laborator curente, acest lucru nu este posibil decît în 30% din cazuri. În practică, prin folosirea unor tehnici perfecționate, este posibilă stabilirea diagnosticului etiologic în 40—60% din cazuri. Posibilitatea de stabilire a diagnosticului etiologic se ridică la 80%, prin folosirea unor tehnici moderne, care vor fi amintite în acest capitol și vor fi detaliate în capitolele care urmează.

Pentru stabilirea etiologiei, există următoarele metode :

— *Examenul coprocitologic* și *bacterioscopia directă* a scaunului dau posibilitatea unei orientări imediate de încadrare patogenică și uneori chiar diagnosticul etiologic. Examinarea la microscop a unor porțiuni cu conținut patologic (mucus, sînge, puroi) din scaunul emis proaspăt, se face pentru determinarea prezenței și abundenței tipului de leucocite în scaun. Absența leucocitelor indică o etiologie toxinică, virală sau parazitară. Prezența leucocitelor cu predominanța mononuclearelor sugerează febra tifoidă. Prezența polinuclearelor indică o infecție colitică cu leziuni importante ale mucoasei intestinale, care poate fi determinată de : *Shigella*, *E. coli* invaziv, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter foetus* sau *Salmonella*.

— *Coprocultura* se efectuează prin însămînțarea porțiunilor patologice din scaun pe medii selective și/sau de îmbogățire, în raport cu suspiciunea etiologică. Dacă prelucrarea și însămînțarea nu se pot face în decurs de maximum 2 ore, produsul recoltat trebuie introdus în mediul conservant Cary-Blair (soluție salină glicerinată tamponată). După izolarea unei tulpini bacteriene, se face antibiograma. Tulpinile izolate vor fi testate și pentru studiul unor calități patogene : invazivitatea, producerea de enterotoxine termolabile sau termostabile.

— *Hemocultura* se efectuează în caz de febră mare și sindrom infecțios prezent, cu prezența de leucocite în fecale. Pot fi detectate prin hemocultură, bacteriemii produse de următorii germeni : *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter foetus* și (mai rar) *Yersinia enterocolitica* și *Shigella*.

— *Examinări la microscopul electronic și imunoelectronomicroscopia*. Acestea reprezintă examene de înaltă specialitate, prin care se poate evidenția în scaunul bolnavilor particule virale (rotavirusuri, adenovirusuri).

— *Detectarea enterotoxinelor* se poate face în produsele patologice (scaun, lichide de vărsătură, sînge). Tehnicile utilizate sînt variabile : inoculare la hamster pentru toxina de *Cl. difficile*, la pisică pentru enterotoxina stafilococică etc. Mai sînt utilizate, în același scop, tehnici, radioimune (RIA) sau imunoenzimatice (ELISA).

— *Cercetarea anticorpilor specifici* se poate face prin examene serologice din sîngele bolnavilor, prin reacția de aglutinare în salmoneloze sau prin tehnici radioimune sau imunoenzimatice pentru decelarea anticorpilor antivirali (rotavirusuri sau *E. coli* enterotoxinic).

8.1.4. TRATAMENT

Tratamentul dietetic a fost prezentat la partea generală a tratatului. Se vor dezvolta aici datele privind tratamentul medicamentos (etiologic, patogenic și simptomatic), privit mai ales prin prisma achizițiilor noi de patogenie și etiologie.

La fiecare infecție digestivă acută, vor fi prezentate și datele de terapie corespunzătoare. În cele ce urmează, vor fi evaluate cîteva aspecte terapeutice mai noi, comune pentru majoritatea enterocolitelor acute infecțioase.

Avînd în vedere importanţa mijloacelor terapeutice, sînt prezentate în ordine, datele actuale privind : terapia de reechilibrare hidroelectrolitică, medicaţia antimicrobiană, medicamente cu rol patogenic şi simptomatic.

8.1.4.1. REECHILIBRAREA HIDROELECTROLITICĂ ŞI ACIDOBAZICĂ

Reechilibrarea şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic este obiectivul terapeutic fundamental în toate diareele acute infecţioase, cu pierderi hidroelectrolitice şi tulburări ale echilibrului acidobazic.

Restabilirea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic este cu atît mai urgentă, cu cît tulburările sînt mai mari, mai ales la sugari şi la copii mici.

Etiologia şi mecanismul de inducere al acestor dezechilibre pot fi variate, dar modalitatea principală prin care copiii pierd lichide şi electroliţi sînt diareea şi vărsătura. Volumul şi conţinutul pierderilor variază, în raport cu etiologia, forma clinică şi vîrsta bolnavului.

În holeră şi în enterocolita cu *E. coli* enterotoxinic, pierderile de lichide prin scaun sînt în general izotone cu plasma, în privinţa Na şi Cl, dar sînt mai ridicate în K şi în bicarbonat. Comparaţi cu adulţii, copiii pierd mai mult potasiu şi mai puţini bicarbonaţi. În enterocolita de alte etiologii, copiii pierd prin scaun mai puţin Na şi Cl decît în holeră. În gastroenteritele virale, pierderile de sodiu prin scaun la copii reprezintă 1/4 faţă de pierderile din holeră.

Tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică variază, în raport cu etiologia şi patogenia diareei respective.

Astfel, în *diareea de tip exsudativ* (toxinic) din holeră, enterocolitele cu *E. coli* enterotoxigen şi toxiinfecţiile alimentare cu stafilococ enterotoxigen, pierderile hidroelectrolitice mari, care se produc prin diaree, sînt responsabile de gravitatea acestor boli şi, ca atare, în aceste boli, terapia de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică se află pe primul plan.

Pentru înlocuirea pierderilor de lichide şi electroliţi se folosesc pentru calea orală cîteva tipuri de soluţii, mai frecvent folosită la noi fiind soluţia denumită „Gesol“.

Preparatul „Gesol“ conţine : NaCl 3,5 g, $NaHCO_3$ 2,5 g, KCl 1,5 g, glucoză 20 g. Soluţia de „Gesol“ se prepară prin introducerea acestor substanţe într-un litru de apă fiartă şi răcită sau în ceai de mentă.

Concentraţia în sodiu de 98 mEq/l a soluţiei corespunde pentru acoperirea pierderilor la copiii cu diaree severă. Concentraţia de K de 20 mEq/l corespunde, de asemenea, necesităţilor în cazurile de gravitate medie. Concentraţia de bicarbonat de 29 mEq/l este satisfăcătoare pentru corectarea acidozei. Concentraţia de glucoză de 113 mEq/l este optimă pentru absorbţia intestinală de apă şi sodiu.

Aportul de sodiu din soluţia „Gesol“ urmăreşte : acoperirea pierderilor patologice, acoperirea necesităţilor fiziologice, stabilirea echilibrului ionic, pentru ca potasiul să reintre în celule, iar în spaţiul extracelular să rămînă Na, acoperirea pierderilor saline provocată de „sindromul de pierdere de sare“, care apare frecvent în diareea acută.

Aportul de potasiu urmărește : acoperirea pierderilor patologice prin vărsături și scaune, acoperirea foamei de potasiu, frecventă la sugarii mici și prematuri, la distrofici, la care există un deficit global de K, ceea ce determină o rapidă modificare a balanței electrolitice intra- și extracelulare, cu scădere marcată a K extracelular.

Administrarea orală a K diminuă riscul cunoscut al hiperpotasemiei, risc mult mai mare în administrarea intravenoasă, permițînd administrarea K foarte precoce.

Administrarea orală de bicarbonat de sodiu combate acidoza și aduce un plus de sodiu, care nu este periculos, deoarece majoritatea deshidratărilor întîlnite sînt hiponatremice. Ameliorează, de asemenea, toleranța gastrică.

Administrarea orală de glucoză aduce un aport caloric minim, evitînd autofagia tisulară. De fapt, suprimarea aportului oral pentru 24 de ore (repausul digestiv absolut), pune organismul în condițiile similare inaniției totale, în care minimum caloric necesar pentru metabolismul bazal se obține prin atacarea rezervelor lipidice, imediat după epuizarea rezervelor de glicogen din ficat. Cantitatea moderată de glucoză administrată oral nu pune problema suprasolicitării celulelor beta pancreatice, administrarea insulinei nefiind necesară.

Intoleranța la dizaharide nu constituie o contraindicație pentru administrarea orală de „Gesol“. Deși această intoleranță este rară, menționăm că „Gesolul“ ameliorează rapid și acest sindrom.

Principiile, care stau la baza acțiunii soluției „Gesol“ sînt următoarele :

— Transportul glucozei și sodiului la nivelul intestinului subțire are loc cuplat. Apa și electroliții se resorb accelerat în prezența glucozei și sodiului la acest nivel.

— Transportul de apă și electroliți, împreună cu glucoza, se face conform unui gradient, care corespunde pierderilor, resorbția făcîndu-se conform necesităților fiziologice.

— Absorbția se efectuează în prima porțiune a tubului digestiv și, ca atare, este puțin influențată, în cazul unui tranzit intestinal accelerat.

Concomitent cu ameliorarea hidratării, se produce o rapidă ameliorare a toleranței gastrice.

Soluția „Gesol“, depusă în biberoane, se administrează succesiv, pînă cînd copiii nu mai vor să bea. La cei care nu primesc biberonul, se administrează soluția cu lingurița (o linguriță pe minut) sau pe sonda nazogastrică, în cazurile mai severe, care refuză hidratarea orală, administrînd soluția în cantitate corespunzătoare acoperirii pierderilor de lichide.

Vărsăturile nu constituie o contraindicație pentru administrarea soluției „Gesol“. După administrarea corectă orală a acestei soluții, vărsăturile se ameliorează și dispar rapid.

În cazurile tratate cu „Gesol“, toleranța gastrică revine rapid, ceea ce dă posibilitatea evitării introducerii electroliților pe cale intravenoasă, fiind bine știut că utilizarea glucozei și a soluțiilor electrolitice este mult mai bine controlată de organism prin introducerea acestora pe cale orală.

Creşterea rapidă a toleranţei digestive dă posibilitatea evitării perfuziei.

În cazurile severe de deshidratare, cu pierderi de lichide peste 100%, cu fenomene de insuficienţă circulatorie periferică (extremităţi reci, tahicardie, tensiune arterială sub 5 cm Hg, oprirea diurezei, tulburări neuropsihice pînă la comă), reechilibrarea hidroelectrolitică se face parenteral. Şi în aceste cazuri, se poate administra soluţia „Gesol“ dar numai după ce copiii ies din şoc şi încep să primească lichidele oral, îmbinînd astfel reechilibrarea parenterală cu cea orală, pînă în momentul cînd se poate păstra numai administrarea orală.

Rezultatele au fost totdeauna foarte bune, reechilibrarea făcîndu-se rapid, dînd posibilitatea începerii precoce a realimentaţiei.

8.1.4.2. SCHEMĂ DE TRATAMENT A PIERDERILOR HIDROELECTROLITICE ÎN DIAREEA ACUTĂ LA COPIL*

Reechilibrarea hidroelectrolitică la copilul pînă la 1 an:

I. *Sindroame de deshidratare acută uşoară.* Se administrează pe cale orală soluţia „Gesol“. La început, se administrează ad libitum, apoi 100—200 ml la 4 sau 6 ore, în funcţie de greutatea copilului. După 24—36 de ore, se trece la realimentare.

II. *Sindroame de deshidratare acută medie* (pliu cutanat persistent, fontanela anterioară deprimată, pierdere în greutate pînă la 5%, de obicei echivalent cu 50 ml/kilocorp). Se administrează în perfuzie intravenoasă: glucoză 5% (100 ml/kilocorp = 20 calorii/kilocorp), la care se adaugă şi soluţie ClNa molară 2—3 mEq/kilocorp. Această soluţie se administrează în primele ore, calculînd numărul de picături pe minut corespunzător timpului (20 picături = 1 ml). Dacă este posibil, se combină administrarea intravenoasă cu cea orală, conform indicaţiilor de la deshidratarea uşoară. După ionogramă, se iau măsuri de corectare, conform schemei de la deshidratarea severă. După 24—36 de ore, se începe realimentarea treptat.

III. *Sindroame de deshidratare acută severă* (stare de şoc, extremităţi reci, tahicardie, diminuarea diurezei, insuficienţă circulatorie periferică, tulburări neuropsihice pînă la comă, cu pierdere de peste 10% din greutate, de obicei echivalent cu 100 ml/kilocorp). Se aplică pe etape următoarea schemă:

— *Restabilirea volemiei* (în primele 30 de minute) urmăreşte combaterea colapsului, cu restabilirea funcţiei renale. Se administrează soluţii macromoleculare în glucoză *(Dextran-40)*, Rheomacrodex, *Marisang)*, în cantitate de 10—20 ml/kilocorp proporţional cu procentul de pierdere în greutate, în perfuzie rapidă intravenoasă.

---

* Utilizată în Clinica de boli infecţioase-Pediatrie, conf. dr. Cl. Taindel, Spitalul clinic de boli infecţioase Colentina — Bucureşti.

— *Corectarea acidozei* (în următoarele 90 de minute) se face cu soluție molară de bicarbonat de Na (în care 1 ml = 1 mEq HCO_3 + 1 mEq Na), administrîndu-se în 50 de minute în perfuzie intravenoasă 3 mEq bicarbonat/kilocorp/24 de ore ; se diluează soluția de bicarbonat în glucoză 5% (1 parte soluție bicarbonat al 3 părți glucoză 5%). Dacă se fac determinări la Astrup, atunci : exces baze × spațiu extracelular (G×0,3) = număr mEq (cînd cifra depășește 3 mEq/kilocorp, se administrează în două etape : 1/2 imediat și 1/2 peste 12 ore ; dacă nu se depășește 3 mEq CO_3HNa/kilocorp, se administrează toată cantitatea).

— Înlocuirea pierderilor patologice de apă și de electroliți anterioare instituirii tratamentului (în următoarele 6 ore, după 2 ore de la debutul tratamentului) se face în perfuzie intravenoasă. Se calculează pierderile prin apreciere ; de ex., în colaps, comă, pierderile de apă sînt de 10—15% (cca 100—120 ml/kilocorp), care se administrează sub formă de glucoză 5%. Se calculează 6 mEq de Na și 3 mEq K la 100 g greutate pierdută prin diaree, vărsături și febră. Se administrează K numai dacă diureza este păstrată și dacă există semne clinice de hipopotasemie (meteorism abdominal, pareză vezicală, hipotonie musculară și eventual modificări pe E.C.G.). Electroliții se introduc 1/2 în primele 8 ore, adică în această etapă, iar restul în următoarele 16 ore. Din cantitatea totală calculată de lichide, se scad : lichidele administrate in primele 2 etape (dacă s-au dat), lichidele aduse de soluțiile de electroliți.

— *Acoperirea pierderilor fiziologice.* Rația de întreținere se aplică după etapa a 3-a, de la 8—24 de ore (total 16 ore). Lichidele se administrează 80 ml/kilocorp (la nou-născut 50—60 ml/kilocorp), sub formă de soluție glucozată 7,5% (1/2 5% + 1/2 10%). Electroliții (Na, K și Mg) se administrează cîte 1 mEq/kilocorp, iar Ca se administrează 2 mEq/kilocorp). Perfuzia intravenoasă se calculează pentru 16 ore.

— *Acoperirea pierderilor de apă și electroliți după 24 de ore.* Se fac determinări Astrup și ionograma. Lichidele sub formă de glucoză 10% se administrează 80 ml/kilocorp, ca în etapa a 4-a, la care se adaugă pierderi 10—20 ml/kilocorp, nerecuperate în prima zi. Electroliții se administrează după calculul următor (normal ioni — ioni existenți) × (greutate × 0,3) =... mEq ; bicarbonat după formula : exces baze × (greutate × 0,3) =... mEq. Necesarul de calorii este de 70 calorii/kilocorp (glucoză 10% = 400 calorii/litru).

Pentru acoperirea caloriilor, se administrează aminoacizi (Aminofusin) 20—40 ml/kilocorp, asigurînd 3 g proteine/kilocorp/zi. În acest caz, se scade cantitatea de lichide și cea de electroliți a soluției de aminoacizi (Aminonfusin) din cantitatea totală de lichide și electroliți calculată.

Perfuzie intravenoasă se administrează uniform în 24 de ore.

Se adaugă insulină cîte 1 U. la 3 g de glucoză, care depășește 7 g/kilocorp greutate/24 de ore.

Nevoi zilnice pe kilocorp în administrare intravenoasă

	Nevoi	Forma de administrare
Apă	80 ml	Glucoză soluție 5—10%
Na	1 mEq	ClNa 58,5 g ‰ (1 ml = 1 mEq)
K	1 mEq	ClK 74,6 g ‰ (1ml = 1 mEq)
Ca	2 mEq	Ca gluconic 10% fiole (1 ml = 0,5 mEq)
Mg	1 mEq	Soluție 20% fiole (1 ml = 3 mEq)
Glucoză	7 g	Glucoză 10%
Proteine	1 g	Aminoacizi (Aminosteril, Aminofusin)
Calorii	70	Glucoză 5% (10 ml = 2 calorii) Glucoză 10% (10 ml = 4 calorii)

Schemă de tratament pentru deshidratare acută cu pierderi peste 10%

Pe kilocorp și în 24 de ore	Ziua I				Ziua a II-a	Ziua a III-a și următoarele, pe cale orală
	30 minute	90 minute	6 ore	16 ore		
	ml	ml	ml	ml	ml	ml
Glucoză 5 g%	—	9	60	—	—	60—70
Glucoză 7,5 g%	—	—	—	80	—	—
Glucoză 10 g%	—	—	—	—	80—100	—
ClNa 58,5 g‰	—	—	3	1—2	1	1
ClK 74,6 g‰	—	—	după indicații	1—2	1	1
Ca gluconic 10%	—	—	—	2	2	2
Mg sulfat sol. 20%	—	—	—	0,3	0,3	0,3
Bicarbonat de Na 84 g%	—	3	—	după indicații	—	—
Reomacrodex sau Dextran-40	10—20	—	—	—	—	—
Aminosteril sau Aminofusin	—	—	—	—	20—40	—
Total lichide	160				140—150	80—100

Schemă de tratament pentru deshidratarea acută severă

Copil cu greutate inițială 5 500 g și pierderi prin vărsături și diaree peste 10% = 500 ml

	Nevoi fiziologice	Pierderi patologice	Total
Apă	400 ml	500 ml	900 ml
Na^+	3	40	maximum 45 mEq
K^+	10	20	maximum 25 mEq
Ca^{++}	10	—	10 mEq (20 ml gluconat de Ca 10%)
Mg^{++}	5	—	5 mEq (2 ml sulfat Mg 20%)
	Glucoză 90 g pentru 300 calorii		

8.1.4.3. TERAPIA ANTIMICROBIANĂ

Tratamentul antibacterian are următoarele scopuri : grăbirea vindecării clinice și bacteriologice, diminuarea contagiozității și reducerea duratei de eliminare a germenilor.

Tratamentul cu substanțe antibacteriene va fi prezentat în cadrul fiecărei entități clinice, în capitolele care urmează.

Tratamentul cu substanțe antibacteriene este indicat în diareea acută provocată de germeni invazivi local, ca : *Shigella*, *E. coli* invaziv, *Campylobacter*, *Yersinia*, uneori *Vibrio parahaemoliticus*, precum și în cele determinate de germeni invazivi cu posibilități de diseminare sistemică, ca *Salmonella*. De asemenea, tratamentul antibacterian este indicat la copii și în diareea prin enterotoxine provocată de vibrionul holeric, *E. coli* enterotoxic etc., pentru scurtarea persistenței germenilor în organism.

În diareea acută, survenită după tratament antibiotic, avînd ca agent etiologic cel mai des *C. difficile* sau stafilococul, tratamentul antimicrobian adecvat este de asemenea indicat.

O poziție particulară în tratamentul diareelor acute o ocupă așa-zisele „antiseptice intestinale", care au un rol eubiotic intestinal, în sensul de reechilibrare a florei intestinale normale, dezechilibru care se produce într-o diaree acută. Aceste antiseptice intestinale, derivați de oxichinoleină, s-au dovedit eficace în tratamentul enterocolitelor acute cu *Salmonella*, *E. coli*, în unele forme de dizenterie bacteriană, în disbacterioze intestinale, consecutive tratamentului cu antibiotice, în unele infecții fungice intestinale și în diareea acută parazitară.

Cele mai importante „antiseptice intestinale" sînt :

Iodoclorohidroxichinolina, împreună cu fanchinona și oxifenoniu (antispastic) sînt reunite în același preparat *(Mexaform)*, contraindicat la copil, la care se poate administra preparatul care nu conține oxifenoniu (Mexaform P), condiționat sub această formă de suspensie orală. În doze moderate și pe perioade scurte, este foarte eficient în variate enterocolite acute. Administrarea acestui preparat (Mexaform P) se face astfel : la sugari 5—10 picături de 3—4 ori pe zi, la copilul preșcolar 15—25 picături de 4 ori pe zi, la copilul școlar 30—40 picături de 4 ori pe zi.

Broxichinoleina și *brombenzoxaldina*, reunite în același preparat (Intestopan) se administrează cu rezultate bune în enterocolitele acute, dizenteria bacteriană și amibiană, lambliază. Administrarea se face în doze de 1/4 comprimat/kilocorp/zi, la copilul sub 2 ani, repartizat în 3—4 prize și 1—2 comprimate de 2—3 ori pe zi, la copilul peste 2 ani.

Dicloroxichinaldina (Saprosan) poate fi folosită în formele ușoare de enterocolită acută, în doză de 10 mg/kilocorp/zi.

Terapia cu produse biologice se poate face utilizînd *culturi vii de germeni nepatogeni*, care se administrează oral, în scopul repopulării intestinului cu o floră de substituție, inofensivă pentru om, dar concurentă în eliminarea germenilor patogeni. Se folosesc în aceste produse mai ales *Bacillus subtilis* (Bactisubtil) sau *Lactobacillus acidofilus*. Sînt utile în diareea infecțioasă prelungită, ca și în disbacteriozele post-antibioticoterapie.

8.1.4.4. MEDICAMENTE CU ROL PATOGENIC ȘI SIMPTOMATIC

Cele mai multe medicamente cu rol patogenic acționează prin reducerea motilității intestinale, realizînd totodată și micșorarea sau ameliorarea durerilor produse de colica intestinală. În acest scop, pot fi folosite *tinctura de belladona* (1 picătură/an vîrstă) și *loperamida*, un preparat mai nou.

Loperamida hidroclorid (Imodium) este un puternic antidiareic, avînd un efect rapid și durabil. Se prezintă sub formă de capsule de 2 mg. Efectul constipant este prompt și toleranța foarte bună. Poate fi aplicat în diareea neinfecțioasă și în diareea acută infecțioasă în faza de remisie, dacă persistă diareea. Nu este indicat în faza acută a shigellozelor, salmonelozelor și nici în enterocolitele acute produse de *E. coli* invaziv, *Campylobacter foetus* sau *Yersinia enterocolitica*. Utilizarea loperamidei în aceste ultime entități clinice poate fi periculoasă, deoarece prin scăderea motilității intestinale mărește perioada de contact dintre agentul infecțios sau toxinele lui și mucoasa intestinală. Din această cauză, utilizarea la copil cere o prudență deosebită, cu selecționarea cazurilor la care poate fi administrat. Doza la copil este de 1/4—1/2 capsulă/zi, în perioade scurte de timp.

BIBLIOGRAFIE

COHEN R. și colab. — Microbial Intestinal Flora in Acute Diarrheal Diseases, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 835.
CUSHING H. — Antibiotic. Therapy of Infectious Diarrhea in Children, *Pediatrics*, 1967, 40, 656.
GORBACH CH și colab. — Traveler's Diarrhea and Toxigenic E. coli. *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 938.
GURWITH J. și colab. — Diarrhea assoc. with Clindamycin and Ampicilin Therapy, *J. infect. Dis.*, 1977, 135 (suppl.), 104.
MANDEL A. și colab. — Immunofluorescence in the Diagnosis of Enteropathogenic Esch. coli Infections, *Lancet*, 1965, *I*, 189.
TAINDEL CL. și colab. — Metodă simplă și eficientă de reechilibrare hidroelectrolitică orală a copiilor cu diaree. *Pediatria (Buc.)*. 1977, 1, 71.
PĂUN L. — Diaree acute infecțioase, Ed. medicală, București, 1930.
KRUGMANN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby Co., 1981.
VOICULESCU M. și colab. — Clasificarea și tablourile nozologice ale infecțiilor acute diareice de etiologie infecțioasă, *Viața med.*, 1961, 14, 741.
VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1931.

8.1.5. ENTEROCOLITE ACUTE INFECȚIOASE BACTERIENE

Vor fi prezentate, în acest capitol, enterocolitele produse de: *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Campylobacter foetus* și *Clostridium difficile*.

8.1.5.1. ENTEROCOLITA ACUTĂ CU ESCHERICHIA COLI

Etiologie. *Escherichia coli* este unul din germenii cel mai frecvent izolat din tractul intestinal normal. Este un bacil mobil gramnegativ, de 2—3 μm lungime, așezat de obicei în lanțuri.

Structura antigenică este caracterizată prin prezența a 3 antigene: antigenul somatic *O*, specific de grup (permite împărțirea în 150 de tipuri), antigenul flagelar *H*, specific de tip (permite diferențierea în 50 de tipuri) și antigenul de suprafață *K*, de natură polizaharidică, care conține 4 componente antigenice, denumite *A*, *B*, *L*, și *Vi* (permit diferențierea în 90 de serotipuri diferite).

Pe baza distribuției acestor antigene, *E. coli* a fost clasificat în mai multe serotipuri, denumite după antigenul *O*, urmat de o cifră arabă și de inițiala antigenului *K* de suprafață, componenta *B*. Anumite tipuri serologice prezintă o importanță patogenă mai mare pentru om, epidemiile de enterocolită fiind asociate mai ales cu anumite serotipuri de *E. coli* (O_{111}-B_4, O_{55}-B_5, O_{26}-B_6 etc.).

Dar, orice serotip poate avea calități patogene, astfel încît serologia nu constituie o probă de patogenitate a tulpinilor de *E. coli*. Patogenitatea tulpinilor de *E. coli* este în funcție de toxinogeneza fiecăreia.

La *E. coli*, au fost puse în evidență 2 enterotoxine distincte, care pot fi produse de variate tulpini de *E. coli*: o toxină termolabilă (similară ca acțiune cu toxina holerică) și o toxină termostabilă (cu mecanism de acțiune încă neprecizat, dar patogenă pentru om). Materialul genetic, care controlează producția de enterotoxine, este localizat în plasmida bacteriană, fiind ușor transmisibil. Teoretic, orice serotip de *E. coli* poate accepta materialul genetic purtător de plasmidă.

Serotiparea, deci, nu permite întotdeauna identificarea tulpinilor enteropatogene, dar rămîne utilă pentru cercetări epidemiologice.

Epidemiologie. *Frecvența* cu care *E. coli* intervine în etiologia enterocolitelor acute, variază foarte mult, cu vîrsta bolnavilor și cu regiunea respectivă. Enterocolitele cu *E. coli* apar cel mai des la copiii sub vîrstă de 18 luni, iar 80% dintre ele — la copii mai mici de 6 luni. Procentul este mai mare în regiunile cu igienă deficitară. La adult, o mare parte din cazurile de „diareea turiștilor" sînt determinate de unele serotipuri enterotoxigene de *E. coli*. Enterocolita cu *E. coli* este mai frecventă la băieți. Sezonul de predilecție de apariție este iulie-octombrie.

Rezervorul de infecție este omul bolnav sau purtător și foarte rar animalele (bovine, purcei, găini, ciini). Tulpini enterotoxigene de *E. coli* au fost evidențiate pe fructe și legume proaspete.

Transmiterea se face direct de la persoană la persoană, pe cale fecal-orală, sau indirect prin alimente, băuturi sau variate obiecte. Infecția se poate transmite direct de la mamă la nou-născut și apoi indirect la alți copii, prin personalul sanitar, instrumentar, termometre sau incubatoare. Gravitatea bolii la copilul sub 6 luni se datorește, printre altele, deficienței în IgM, care nu trec prin placentă și au rol antibacterian față de bacilii gramnegativi.

Receptivitatea este foarte mare la copilul mic, nou-născut și sugar. Alăptarea la sîn poate conferi un grad de protecție. Imunitatea apare față de enterotoxină și față de antigenul *K*.

Patogenie. Două mecanisme importante stau la baza producerii enterocolitelor cu *E. coli*:

Mecanismul enterotoxinic. Tulpinile enterotoxigene produc o enterotoxină termolabilă și una termostabilă. Enterotoxina termolabilă acționează asemănător cu toxina holerică, realizînd o diaree severă, cu pierderi mari de lichide și electroliți, fără a determina leziuni evidente ale mucoasei intestinale. Mecanismul este următorul : enterotoxina stimulează producerea de adenilciclază în celulele mucoasei intestinale. Aceasta provoacă o creștere a producției de adenozinmonofosfat ciclic (AMP-ciclic), care la rîndul lui stimulează secreția de apă, Cl, Na, K și bicarbonat de sodiu în lumenul intestinal. În general, durata diareei provocată de *E. coli* este de 2—3 zile.

— *Mecanismul invaziv.* Tulpinile de *E. coli* cu caracter invaziv afectează mucoasa intestinală, a ileonului și a colonului și produc o boală asemănătoare dizenteriei cu *Shigella*. Boala se însoțește de febră, frisoane, colici abdominale, iar scaunele sînt diareice și conțin puroi și sînge. Capacitatea de invazie a *E. coli* este determinată genetic la anumite tulpini și depinde de prezența antigenului *K*. După contactul *E. coli* invaziv cu epiteliul intestinal se produce o distrucție localizată a marginii epiteliului. Bacteriile pătrund apoi în celulele epiteliale unde se multiplică, ceea ce duce la distrugerea celulelor epiteliale ; ca răspuns, apare inflamația mucoasei intestinale cu polinucleare, eroziuni și ulcerații epiteliale. De la acest focar de infecție, bacteriile invadează și distrug celulele alăturate și extind leziunile pe suprafața mucoasei colonului.

Tablou clinic. *Diareea acută determinată de E. coli enterotoxigen* poate îmbrăca următoarele forme :

— diaree acută profuză, seroasă, asemănătoare holerei, întîlnită atît în țări în care holera este endemică, cît și în alte țări ;

— epidemii hidrice limitate de gastroenterite acute ;

— enterocolite acute în secții de sugari ;

— diareea călătorilor (turiștilor), mai ales printre adulți, în zonele în care *E. coli* este frecvent.

Incubația este de 1—2 zile.

Debutul este brusc cu febră, vărsături și scaune diareice, foarte apoase, ușor mucoase, de culoare galben-deschisă, cu miros fetid. Starea generală a copilului se alterează rapid prin deshidratare, tulburări electrolitice și acidoză. De obicei, apar și fenomene de șoc toxic, caracterizate prin adinamie, somnolență, ochi înfundați în orbite, privire plafonată, extremități reci, febră moderată. Decesul poate surveni în 24—48 de ore. În caz de evoluție favorabilă, retrocedarea manifestărilor se realizează treptat în decurs de 10—14 zile.

Diareea acută determinată de E. coli invaziv este dificil de deosebit de formele medii de dizenterie cu *Shigella*. Debutul este brusc cu febră, frisoane, scaune cu mucozități și sînge.

Diagnostic. Apariția unei diarei la un sugar sau la un adult „călător“ și datele clinice expuse mai sus pot pleda pentru *diagnosticul pozitiv* de enterocolită cu *E. coli*. Confirmarea se poate face prin una sau mai multe din următoarele metode :

— detectarea unui serotip enteropatogenic de *E. coli*, ca germen aerob predominant în scaun, prin aglutinare sau prin tehnica anticorpilor fluorescenți ;

— detectarea anticorpilor specifici față de germenul incriminat ;

— detectarea producerii de enterotoxină termolabilă (testul nu poate fi efectuat în laboratoarele obişnuite) ;

— detectarea *E. coli* în coprocultură şi absenţa salmonelelor, a shigelelor sau a campylobacter ;

— detectarea puterii invazive cu testul Sereny sau recoltarea pe culturi celulare (nu poate fi efectuat în laboratoarele obişnuite).

Diagnosticul diferenţial. Pentru diareea cu *E. coli* enterotoxic, vezi cap. 8.7. „Holera". Pentru diareea cu *E. coli* invaziv, vezi cap. 8.6. „Dizenteria".

Complicaţii. Enterocolita cu *E. coli* la sugar se poate complica cu sindromul acut de deshidratare şi pierdere de electroliţi.

Prognostic. Acesta depinde de vîrsta, de starea de nutriţie şi de severitatea bolii. Diareea severă a sugarului, cu deshidratare importantă, poate fi fatală, dacă nu se face corect reechilibrarea hidroelectrolitică. La copilul mai mare şi la adult, boala este benignă, de obicei autolimitată.

Tratament. Cazurile severe, la copil, trebuie internate în spital, obiectivul principal fiind reechilibrarea hidroelectrolitică (vezi *8.1.4.1.*), care se realizează prin perfuzie endovenoasă. În cazurile medii şi uşoare, aceasta se face pe cale orală.

Tratamentul antibacterian, pe cale orală, indicat la copil, mai ales în formele severe sau prelungite, foloseşte unul din următoarele antibiotice : *neomicina,* 50—100 mg/kilocorp, în prize egale la 6 ore ; *colistina* 100 000—150 000 u./kilocorp/zi sau 10—20 mg/kilocorp/zi, in prize egale la 6 ore ; *cotrimoxazolul,* în doză de 5 mg/kilocorp/zi de trimetroprim, în prize egale la 12 ore. Durata tratamentului antibacterian este de 3—5 zile.

Profilaxie. Spălarea corespunzătoare pe miini a persoanelor care îngrijesc sugari cu diaree reprezintă o măsură de profilaxie. Dacă apare o epidemie intraspitalicească, se fac coproculturi de la toţi copiii şi personalul sanitar. Copiii infectaţi vor fi izolaţi şi îngrijiţi corespunzător. Copiii sănătoşi vor fi separaţi de cei purtători de germeni.

Personalul sanitar care are *E. coli* enteropatogen în coprocultură trebuie exclus de la îngrijirea copiilor sub vîrsta de 2 ani.

BIBLIOGRAFIE

DUPONT H. şi colab. —Pathogenesis of Esch. coli diarrhea, *New. Engl. J. med.*, 1971, 285, 1.

FORMAL S., HORNICK R. — Invasive Esch. coli, *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 64.

GANGAROSA E. — Epidemiology of Esch. coli in the U.S.A., *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 634.

GORBACH SH. şi colab. — Travelers' diarrhea and toxigenic Esch. coli. *New. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 939.

GRENIER V. şi colab. — Diarrhéea aiguës à Esch. coli. *Nouvelle Presse méd.*, 1976, 5, 2, 241.

GURWITH M. şi colab. — A prospective study of enteropathogenic Esch. coli in epidemic diarrheal disease, *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 292.

HALUS R., COJOCARU M. — Tulpini enteropatogene de Esch. coli izolate într-un spital de copii. *Microbiologia (Buc.)*, 1967, 6, 517.

KRUGMANN S. — Infectious Diseases of Children, ed., a VII-a, Mosby Co., 1981.

PĂUN L. — Diarei acute infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1930.

NESTORESCU N. — Probleme epidemiologice şi de profilaxie a infecţiilor intestinale acute, *Viaţa med.*, 1968, 16, 1 093.

POPOVICI MARCELA şi colab. — Evaluarea semnificaţiei etiopatogenice a serotipurilor O_1—O_{25} de Esch. coli, *Microbiologia (Buc.)*, 1976, 2, 85.

RYDER R. şi colab. — Infantile diarrhea produced by heatstable enterotoxigenic Esch. coli, *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 849.

VOICULESCU M. — Tratat de boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

WALCHSMUTH K. J. şi colab. — Prevalence of toxigenic and invasive strains of Esch. coli in a hospital population, *J. infect. Dis.*, 1975, 132, 601.

8.1.5.2. ENTEROCOLITA ACUTĂ CU YERSINIA ENTEROCOLITICA

Etiologie. *Yersinia enterocolitica* (familia *Enterobacteriaceae)* este un cocobacil sau bacil mobil gramnegativ de 1—3 μm, necapsulat, nesporulat, aerob şi facultativ anaerob. Structura antigenică conţine un antigen *O*, un antigen *K* (de înveliş) şi un antigen *H*. Tulpinile sînt împărţite în 5 biotipuri şi 17 serotipuri, în baza antigenului *O*.

Epidemiologie. Boala este răspîndită pe întregul glob, mai frecventă în ţările scandinave şi în Europa Centrală, sporadic în ţara noastră.

Boala apare de obicei *sporadic*, uneori în *epidemii* determinate de lapte contaminat, contacte cronice intrafamiliale şi în colectivităţi.

Sursa de infecţie este reprezentată de animale (rozătoare, iepuri, porci, cîini, oi, cai, vaci) şi de omul bolnav sau eliminator de germeni.

Transmiterea se face *digestiv* (calea fecal-orală), prin contact direct (mîini murdare), consum de alimente contaminate (carne, lapte), apă contaminată, precum şi indirect, prin obiecte contaminate de sursele de infecţie. Perioada de contagiozitate se referă la stadiul acut al bolii.

Receptivitatea este generală, dar incidenţa infecţiei este mai mare la copiii sub vîrsta de 5 ani şi la adolescenţi.

Ca *sezon*, apare mai frecvent în lunile reci (noiembrie-martie).

Patogenie. *Yersinia enterocolitica* se ataşează şi pătrunde în mucoasa intestinală, prezentînd deci un *mecanism invaziv*, similar cu al dizenteriei. Uneori, germenul invadează sistemic, determinînd leziuni extraintestinale, ca : adenită mezenterică, abcese ale plăcilor Peyer, septicemii, abcese metastatice în alte organe. Acest ultim mecanism este similar cu cel realizat de salmonele.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 7—12 zile.

Debutul bolii este cel mai frecvent brusc, cu dureri abdominale, greţuri, vărsături şi *diaree apoasă*.

În *perioada de stare*, bolnavul prezintă în continuare febră, vărsături, *scaune diareice apoase*, dureri abdominale difuze. Uneori, scaunele pot fi mucopiosanguinolente. Evoluţia poate fi trenantă. Aspectele principale clinice sînt de gastroenterită acută, febră şi mai rar de enterocolită dizenteriformă.

Mai pot fi prezente : grade variate de deshidratare, sindromul de pseudoapendicită cu dureri în fosa iliacă dreaptă, vărsături, eritem nodos, artrită, atingeri hepatice, conjunctivale.

Diagnostic. *Datele epidemiologice* (contact cu animale) şi *datele clinice* pot sugera uneori diagnosticul. Printre datele nespecifice de laborator, de menţionat o creştere a alfa-2 şi a gammaglobulinelor, ca şi o creştere a transaminazei glutamicpiruvică.

Diagnosticul bacteriologic se face prin *coprocultură*, în care se izolează *Y. enterocolitica*, folosind mediile Leifson, Mac Conkey, dezoxicolat-agar. Yersinia poate fi izolată şi în hemocultură sau prin culturi din ganglionii mezenterici. Un diagnostic mai rapid se poate face prin *tehnica imunofluorescenţei*, pe frotiu de fecale.

Diagnosticul serologic se face prin reacţia de aglutinare, la care titrul minim semnificativ este de 1/100.

Diagnosticul diferenţial se face ca la dizenterie (vezi cap. *8.6.)*. În enterocolita acută cu abdomen dureros, diagnosticul diferenţial se face cu apendicita acută sau cu limfadenita mezenterică.

Prognostic. Este favorabil, în formele intestinale, şi rezervat în formele septicemice.

Tratament. În afară de regimul igienodietetic adecvat şi reechilibrarea hidroelectrolitică corespunzătoare, este indicat *tratamentul antibacterian cu cotrimoxazol*, în doză de 5 mg de trimetoprim/kilocorp/zi, timp de 5 zile. Se mai pot utiliza cloramfenicolul sau gentamicina, în dozele adecvate.

Profilaxie. Bolnavii trebuie trataţi în condiţii de izolare. Atenţia trebuie să fie mai mare la persoanele care lucrează în sector alimentar sau cu copii.

Măsurile de dezinfecţie sînt aceleaşi ca pentru alte infecţii digestive.

BIBLIOGRAFIE

BLACK R. şi colab. — Epidemic Y. enterocolitica Infection due to Contaminated Chocolate Milk, *New. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 76.

BONARD E. — Yersiniose, *Schweiz. med. Wschr.*, 1976, 106, 65.

GUTMAN L. şi colab. — Intrafamilial Outbreak of Y. enterocolitica Enteritis, *New. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1 372.

GURRY F. J. — Acute Terminal Ileitis and Yersinia Infection, *Brit. med. J.*, 1974, 2, 264.

MOLLLARET H. — L'adénite mésenterique à P. pseudotuberculosis, *Presse méd.*, 1960, 36, 1 375.

MORRIS G., FEELEY J. — Y. enterocolitica: a Review of its Role in Food-hygiene, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1976, 54, 3, 489.

RABSON A. şi colab. — Generalized Y. enterocolitica Infection, *J. Infect. Dis.*, 1975, 131, 447.

RUSU V. — Y. enterocolitica in patologia umană, *Microbiologia (Buc.)*, 1970, 11.

RUSU V. — Sur l'existence d'infections humaines dues à Pasteurella „X" (Y. enterocolitica) constatées en Roumanie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1968, 27, 293.

PĂUN L. — Diarei acute infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1980.

VOICULESCU M. — O nouă zoonoză: infecţia cu Y. enterocolitica, *Viaţa med.*, 1973, 12.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

8.1.5.3. ENTEROCOLITA ACUTĂ CU VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

Etiologie. *Vibrio parahaemolyticus* este un vibrion halofil, care se deosebeşte de vibrionul holeric biochimic şi prin faptul că nu aglutinează cu antiser de grup O_1.

Epidemiologie. Infecția cu acest vibrion este răspîndită pe tot globul. *Incidența* este mai crescută în Orientul Îndepărtat (Japonia, China, Indonezia, Filipine), la populațiile care trăiesc pe coasta oceanelor și mărilor și care consumă pește neprelucrat termic, ca și alte alimente tradiționale („fructe de mare"), de asemenea neprelucrate termic.

Sursa de infecție este reprezentată de peștele marin, crabi, creveți, stridii și alte „fructe de mare", apa de mare din jurul țărmurilor, și mult mai rar omul, convalescent eliminator de germeni.

Transmiterea se face pe cale orală, prin consumul de pește marin, crabi, creveți, insuifcient prelucrați termic. De asemenea, transmiterea se poate face și prin consumul altor alimente, consumul de apă contaminată ca și prin efectuarea de băi în apă contaminată (înghițirea de apă).

Receptivitatea la această boală este generală.

Patogenie. *Vibrio parahaemolyticus* pătruns în tubul digestiv aderă la suprafața celulelor epiteliului intestinal. În intestin, se înmulțește, dar nu produce o enterotoxină asemănătoare vibrionului holeric și foarte rar invadează circulația sanguină. De obicei, produce leziuni ale mucoasei și determină o diaree sanguinolentă, uneori, cu prezența de leucocite în scaun.

Tablou clinic. *Incubația* este de 8—20 de ore, cu limite între 2 și 48 de ore. *Debutul* este brusc cu dureri abdominale, greață, vărsături, *diaree apoasă.*

În *perioada de stare*, bolnavii prezintă *diaree* moderată, de obicei apoasă și mai rar sanguinolentă. Febra este prezentă uneori. Deshidratarea este de obicei moderată.

Aspectele clinice ale bolii pot fi variate : boli asemănătoare holerei, epidemie hidrică cu diaree acută, toxiinfecții alimentare sau diareea călătorilor.

Diagnostic. *Examenul bacteriologic*, care duce la izolarea *V. parahaemolyticus* din fecale, din lichidul de vărsătură sau din alimentele incriminate, stabilește *diagnosticul pozitiv*, coroborat cu datele clinice și epidemiologice. Coprocultura se face pe medii selective. După identificarea germenului este indicată efectuarea testului Kanagawa, care este pozitiv la tulpinile enteropatogene.

Diagnosticul diferențial : vezi cap. 8.7. „Holera" și cap. 8.4. „Toxiinfecțiile alimentare".

Tratament. Dieta, tratamentul, simptomatic și de reechilibrare hidroelectrolitică sînt menționate la partea generală.

Tratamentul antimicrobian se face cu *cotrimoxazol*, în doză de 5 mg trimetoprim/kilocorp/zi, timp de 3—4 zile, sau cu *tetraciclină*, la copilul mare și adult.

Profilaxie. Prepararea termică corespunzătoare a produselor, care pot transmite această infecție (pește marin, crabi, creveți, „fructe de mare"), precum și evitarea îmbăierii în ape contaminate reprezintă măsurile de profilaxie.

BIBLIOGRAFIE

BACK E. şi colab. — Non-cholera Vibrios in Sweden, *Lancet*, 1974, I, 723.
GREENOUGH W. şi colab. — Tetracycline in the Treatment of Cholera, *Lancet*, 1964, I, 355.
KRUGMANN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a III-a, Mosby Co., 1981.
NĂCESCU NADIA, CIUFECU C. — Vibrionii NAG, *Microbiologia (Buc.)*, 1975, 1, 15.
PĂUN L. — Tratamentul actual al holerei, *Viaţa med.*, 1975, 4, 10.
PĂUN L. — Diarei infecţioase acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1980.
TAINDEL CL. şi colab. — Metodă simplă şi eficientă de reechilibrare hidroelectrolitică orală a copiilor cu diaree, *Pediatria (Buc.)*, 1977, 1, 71.
VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, 1981.

8.1.5.4. ENTEROCOLITA ACUTĂ CU CAMPYLOBACTER FOETUS

Etiologie. În ultima decadă, *Campylobacter foetus* a ieşit din obscuritate ca agent patogen veterinar şi a fost recunoscut drept o cauză importantă a enteritelor umane. Utilizînd tehnici de cultură adecvate, *C. foetus* a fost izolat in America de Nord şi în Europa de la bolnavii de diaree, cel puţin la fel de frecvent ca şi *Salmonella* sau *Shigella*. Mai mult decît atît, *C. foetus* a fost izolat în orice ţară atunci cînd cercetătorii s-au gîndit la el.

Campylobacter foetus are 2 subspecii : *jejuni* şi *intestinalis*. Cel mai frecvent incriminat in diareea copilului este *Campylobacter foetus*, subspecia *jejuni*.

Este un germen microaerofil, gramnegativ, curbat, cu aspect spirilar sau de virgulă, mobil, de 1,5—3,5 μm lungime. Peretele celular alcătuit din lipopolizaharide are proprietăţi endotoxice. Se cultivă bine pe medii selective, cum ar fi mediul Skirrow sau Butzler, pe care creşte cel mai bine la 42°, într-o atmosferă de 5—10% oxigen şi 3—10% bioxid de carbon. Poate fi izolat din fecale de la bolnavii cu diaree, iar de la unii bolnavi a putut fi izolat şi din sînge.

Epidemiologie. *Rezervorul de infecţie* este constituit mai ales din păsări. Astfel, *C. foetus* a putut fi izolat din materii fecale la 30—100% de la puii de găină, curcani şi păsări sălbatice ; carnea şi organele păsărilor sînt adeseori contaminate cu *C. foetus*. De asemenea, a putut fi izolat de la animale sănătoase (porci, bovine, ovine, cai, rozătoare, maimuţe). Infecţia cu *C. foetus* poate determina boala diareică la vite şi uneori la cîini, pisici şi maimuţe. Pot fi contaminate carnea de porc, de oaie şi de păsări aflate in comerţ. De asemenea, cîinii şi pisicile, in special cele tinere, pot fi infectate. A fost izolat, de asemenea, din apa proaspătă şi din apa sărată. În apa proaspătă, *C. foetus* rezistă pînă la 5 săptămîni. Materiile fecale de la animalele infectate sau de la oamenii infectaţi pot conţine germenul viabil pînă la 4 săptămîni şi pot constitui sursa de infecţie pentru anturaj.

Transmiterea pare să fie fecal-orală, de la alimente sau apă contaminată, sau prin contact direct cu materiile fecale infectate ale animalelor sau ale omului. Deoarece multe animale domestice excretă *C. foetus* in fecalele lor, potenţialul de transmitere al acestui germen la om este enorm. Infecţia umană, după contact cu animale bolnave (mai ales căţei şi pisici) a fost perfect dovedită.

Trasmiterea interumană a fost observată cînd bolnavul (mai ales copil) avea o incontinenţă de materii fecale. Transmiterea de la mamă (cu diaree sau sănătoasă), la copilul ei poate fi posibilă. Nu s-a descris o transmitere secundară. De asemenea, lucrătorii din blocurile alimentare şi personalul sanitar asimptomatici nu au fost implicate ca surse de transmitere a acestei boli. Nu s-au descris pînă în prezent purtători cronici de *C. foetus.*

Incidenţa cazurilor de diaree determinată de *C. foetus* pare a fi foarte mare în cadrul bolii diareice acute. Prevalenţa acestei etiologii în diareea acută a putut fi apreciată la bolnavii internaţi, cînd *C. foetus* a fost izolat la fel de frecvent ca şi germenii din genurile *Salmonella* şi *Shigella.* Prevalenţa infecţiei cu *C. foetus* este mai mare în ţările slab dezvoltate (Bangladesh etc.), unde 40% din copiii în vîrstă de 9—24 luni excretă *C. foetus.* Sezonul cu cel mai frecvent număr de infecţii cu *C. foetus* pare a fi vara (în ţările din Europa şi S.U.A.).

Vîrsta afectată cel mai frecvent pare a fi aceea a copiilor pînă la 5 ani. În ţările slab dezvoltate, infecţia apare cel mai frecvent la copii sub 1 an. Aceasta arată că epidemiologia infecţiei este diferită în ţările în curs de dezvoltare faţă de ţările dezvoltate.

Sexul este aproape egal atins de această boală.

Patogenie. Doza minimă de *C. foetus,* necesară pentru a produce infecţia, nu este cunoscută. Deoarece transmiterea secundară este foarte rară, probabil că *C. foetus* nu este atît de infectant, cum sînt speciile de *Shigella.*

Germenul este sensibil la aciditatea gastrică. În intestinul subţire, mediul microaerofil este foarte favorabil supravieţuirii şi multiplicării.

Leziunile cele mai importante produse de *C. foetus* sînt situate în jejun, ileon şi colon. Leziunile sînt de enterită difuză edematoasă şi exsudativă, sîngerîndă. Microscopic, se constată : colită nespecifică, cu infiltrat inflamator cu neutrofile, mononucleare şi eozinofile în lamina propria : atrofie, producerea de mucus şi abces în epiteliul glandelor ; ulceraţii ale mucoasei epiteliale. Biopsia rectală a arătat leziuni similare cu cele produse de infecţia cu *Shigella* sau cu *Salmonella.*

Leziunile tisulare se pare că sînt produse de o *exotoxină citolitică,* similară cu cea produsă de *Clostridium difficile.* Nu au fost detectate enterotoxine în infecţia cu *C. foetus.* Plasmidele sînt prezente în unele tulpini, dar acestea nu certifică proprietăţile de virulentă ale acestora.

Durata excreţiei de *C. foetus* la convalescenţi este de obicei scurtă (2—3 săptămîni), la cei netrataţi cu antibiotice.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 2—11 zile.

Semnele clinice nu sînt atît de distincte, pentru a ajuta medicul să le diferenţieze de boala produsă de alţi agenţi enteropatogeni. În formele medii, manifestările durează 24 de ore şi pot fi similare cu ale gastroenteritei virale. Pe de altă parte, *C. foetus* poate produce de asemenea colite recidivante, mimînd colita ulcerativă, boala Crohn.

Debutul bolii este brusc cu febră, dureri abdominale, urmate după 1—2 zile de diaree.

În *perioada de stare,* semnele predominante sînt : diaree, dureri abdominale, stare de rău, febră, greaţă, vărsături. De obicei, sînt *scaune sanguinolente*. Durerile abdominale pot fi severe, mimînd o apendicită acută. Diareea durează 3—5 zile, la început fiind apoasă, urît mirositoare, urmată după 1—3 zile de scaune sanguinolente sau chiar cu sînge proaspăt. Pot surveni recrudescenţe şi recăderi. Durerile abdominale sînt de tip colicativ, localizate în special periombilical şi pot persista uneori şi după normalizarea scaunelor.

Deshidratarea poate fi de diferite grade, de obicei moderată.

Formele clinice : gastroenterită acută febrilă, diaree mucosanguinolentă febrilă dizenteriformă, diaree cronică intermitentă, colită acută asemănătoare colitei ulceroase. Însoţind sindromul digestiv, s-au mai descris : meningită, convulsii, artrită, infecţii urinare, colecistite.

Decesul poate surveni la persoane debilitate, unde germenul poate produce determinări sistemice.

Diagnostic. *Izolarea* germenului prin *coprocultură* şi identificarea lui asigură *diagnosticul pozitiv*, coroborînd cu *date epidemiologice*, *date clinice* şi unele date nespecifice de laborator (examenul materiilor fecale la microscopul cu contrast de fază poate evidenţia germenii cu morfologia lor caracteristică ; examenul microscopic al scaunului arată prezenţa de leucocite polinucleare).

Coprocultura se face pe medii selective (cu vancomicină, polimixină B, trimetoprim etc.) şi în condiţii de microaerofilie. Uneori, *C. foetus* poate fi izolat prin hemocultură (bacteriemie).

Examenul serologic, de asemenea, poate confirma diagnosticul prin reacţia de aglutinare sau prin imunofluorescenţă indirectă.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele : dizenteria şi alte infecţii similare (vezi cap. *8.6.*), sindromul dureros abdominal, apendicita acută, adenita mezenterică, invaginaţia intestinală, diareea cronică, colita ulceroasă.

Tratament. *Dieta* şi *reechilibrarea hidroelectrolitică* se aplică ca în orice diaree. Infecţia cu *C. foetus* este o infecţie autolimitată, deşi pot să apară recrudescenţe sau recăderi în 20% din cazurile tratate cu antibiotice.

Tratamentul antibacterian, recomandat de majoritatea autorilor, se face cu *eritromicină*, antibioticul de elecţie, în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, timp de 3—5 zile. În 2 zile, eritromicina duce la sterilizarea scaunului. În infecţiile sistemice, se utilizează *gentamicină* sau *cloramfenicol*.

Profilaxie. Controlul infecţiei cu *C. foetus* este bazat pe ultimele cunoştinţe epidemiologice şi pe patofiziologia infecţiei.

În primul rînd, este respectarea regulilor de *igienă personală* şi *alimentară :* spălarea pe mîini, după contactul cu animalele sau cu produsele animale, supunerea alimentelor de origine animală la o fierbere sau coacere corespunzătoare, pasteurizarea laptelui. Clorinarea apei, de asemenea este o măsură de profilaxie.

Personalul sanitar, după contactul cu bolnavii şi mai ales cu excretele lor, se va spăla pe mîini.

Personalul care lucrează în alimentație, sau personalul sanitar infectați, dar asimptomatic, nu vor fi excluși de la lucru, știindu-se că nu există eliminatori asimptomatici, capabili să transmită această infecție. În unele circumstanțe, poate fi luat în considerare tratamentul cu eritromicină, pentru eradicarea portajului de C. *foetus* la acest personal.

BIBLIOGRAFIE

BLASER M. J. și colab. — Campylobacter Enteritis : Clinical And Epidemiological Features, *Ann. intern. Med.*, 1979, 91, 179—85.

BLASER M. J. și colab. — Campylobacter Enteritis Associated with Unpasteurized Milk, *Amer. J. Med.*, 1979, 67, 715—8.

BLASER M. J. și colab. — Campylobacter Enteritis, *New Engl. J. Med.*, 1981, 24, 1 447.

BRUNTON W., HEGGIE F. — Campylobacter-associated Diarrehoea in Edinburgh, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 956.

BRUCE D., ZOCHOWSKI W., FERGUSON I. — Campylobacter Enteritis, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 1 219.

BUTZLER J. P., SKIRROW M. B. — Campylobacter Enteritis. *Clin. Gastroenterol.*, 1979, 8, 737—65.

* * * — Campylobacter Enteritis in a Household. Colorado, *Morbid. Mortal. Weekly Rep.*, 1979, 28, 273—4.

DALE B. — Campylobacter Enteritis, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 318.

GUERRANT R. L. și colab. — Campylobacteriosis man : pathogenic mecanisme and review of 91 bloodstream infections, *Am. J. Med.*, 1978, 65, 584—92.

KING E. O. — Human Infections with Vibrio fetus and closely related vibrio, *J. infect. Dis.*, 1957, 101, 119—28.

POISSON D. și colab. — Diarreheia aigües à Campylobacter jejuni chez l'enfant, *Presse, méd.*, 1981, 14.

SKIRROW M. B. — Campylobacter Enteritis : a „New" Disease, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 9—11.

SKIRROW M. B., BENJAMIN J. — Differentiation of Enteropathogenic Campylobacter, *J. Clin. Pathol.*, 1980, 33, 11222.

WRIGHT E. P., SEAGER J. — Convulsions Associated with Campylobacter Enteritis, *Brit. Med. J.*, 1980, 281, 454.

8.1.6. ENTEROCOLITE ACUTE INFECȚIOASE VIRALE

În ultimele decade, s-au adunat tot mai multe date, privind existența unor boli diareice acute cu etiologie virală, etiologie bănuită încă din 1940. În ultimii ani, s-a dovedit rolul patogen al unor virusuri la cazuri sporadice sau chiar în epidemii de enterocolită acută, mai ales la copil.

Virusurile implicate în aceste enterocolite acute infantile sînt : *rotavirusuri, parvovirusuri* (agentul Norwalk), unele *coronavirusuri, adenovirusuri, enterovirusuri* și *reovirusuri.*

Aceste virusuri pot acționa ca agenți etiologici singulari sau în asociere cu unele enterobacterii.

8.1.6.1. ENTERITA ACUTĂ CU ROTAVIRUSURI

Rotavirusurile *, virusuri ARN, din familia *reoviridae,* sînt (pînă în prezent) virusurile cele mai frecvent incriminate în etiologia diareilor acute infantile.

Rotavirusurile au fost puse în evidență în 1973, sub formă de particule virale, în celulele epiteliale ale mucoasei duodenale și jejunale, extrase prin biopsie de la copii cu gastroenterită acută nebacteriană. Ulterior, prin electronomicroscopie, au fost evidențiate particule virale, morfologic identice în unele probe din scaun de la sugarii și copiii mici cu gastroenterită. De obicei, scaunele sînt extrem de bogate în acest virus, putîndu-se evidenția un număr de particule virale de 10^9—10^{10} pe gram de materii fecale.

Morfologic, rotavirusurile se aseamănă cu reovirusurile, avînd un diametru de 60—70 nm. Capsomerele sînt aranjate dublu spiralat, în spițe de roată, iar nucleul este hexagonal. Au o mare stabilitate în mediul extern, conservîndu-se bine la temperaturi scăzute. Pot fi cultivate pe culturi de intestin de embrion uman.

Cu diferite tehnici (RFC, imunofluorescență, microscopie electronică imună, tehnica ELISA) au fost identificate *3 serotipuri* de rotavirusuri, față de care apar anticorpi în organismul uman.

Epidemiologie. Enterita cu rotavirusuri este *răspîndită* în lumea întreagă. În țările, în care această etiologie a fost cercetată mai mult (S.U.A., Japonia, Anglia, Canada, India), s-a apreciat că rotavirusurile au fost cauza enterocolitelor în 30—70%, pentru copiii în vîrstă de 6 luni pînă la 3 ani. Vîrsta cea mai frecvent afectată este între 6 și 24 de luni.

În zonele temperate, diareea cu rotavirusuri apare mai frecvent în *anotimpul rece,* din noiembrie pînă în aprilie.

Rezervorul de virus este reprezentat de bolnavi, în special copii, și de purtători de virus asimptomatici, care pot transmite virusul. Excreția de virus este maximă în a 3-a și a 4-a zi de boală și încetează de obicei după a 8-a zi.

Transmiterea virusului se face probabil pe calea fecal-orală sau prin consum de apă contaminată. Contagiozitatea este foarte mare în colectivitățile de copii mici.

Receptivitatea față de infecție și față de boală este generală, dar variază cu vîrsta. Nou-născuții pot fi protejați prin anticorpi specifici transmiși de la mamă pe cale sanguină și prin lapte. Anticorpii de tip IgA au fost evidențiați în laptele de mamă pînă la 6—9 luni după naștere. Receptivitatea cea mai mare față de boală o au copiii din grupa de vîrstă 6 luni — 3 ani. La peste 80% din copiii mai mari de 3 ani, s-au evidențiat anticorpi specifici protectori.

Proporția de tip 1 sau 2 de rotavirus variază cu epidemia. Într-un studiu făcut pe 4 ani (1974—1978), 3/4 din infecții erau produse de tipul 2 de rotavirus. În studii mai recente, tipul 1 era predominant (50% din îmbolnăviri).

Imunitatea se dezvoltă odată cu vîrsta și este specifică de tip.

Enterita acută cu rotavirusuri poate să apară în următoarele *circumstanțe epidemiologice :* epidemii hidrice, infecții nozocomiale în creșe şi în secţii de nou-născuţi, cazuri sporadice în afara sezonului epidemic, diareea călătorilor (mai rar).

---

* Numele vine de la „rota" (roată) după aspectul morfologic al particulelor virale.

Patogenic. Leziunile cele mai importante în diareea cu rotavirusuri se află în duoden, jejun şi ileon. Infecţia celulelor epiteliale intestinale este prezentă doar în perioada cît copilul prezintă semne clinice de boală.

Efectul lezant al virusului asupra structurii intestinale a fost studiat prin examenul microscopic uzual şi examenul electronooptic al fragmentelor obţinute din biopsia jejunală. Leziunile cele mai importante sînt: inflamaţia mucoasei, scurtarea vilozităţilor intestinale, dilatarea reticulului endoplasmic. Aceste leziuni jenează absorbţia intestinală, fapt care se poate pune în evidenţă prin teste de absorbţie (a xilozei). Nu se constată o excreţie fecală crescută de leucocite, ceea ce deosebeşte această enterită de enterocolitele bacteriene şi de colita ulceroasă.

Tablou clinic. *Incubaţia* este de 1—4 zile (în medie 36 de ore).

Debutul este relativ brusc, cu: febră, vărsături, diaree apoasă, dureri abdominale.

În *perioada de stare,* febra moderată continuă, vărsăturile scad treptat ca frecvenţă, diareea este reprezentată prin 3—10 scaune/zi, apoase, galbene-verzui, cu mucozităţi şi foarte rar mucosanguinolente. Uneori, apar dureri musculare şi erupţii cutanate maculopapuloase. De obicei, semnele de deshidratare sînt moderate. Semnele clinice sînt mai severe la copilul mic, între 6 luni şi 3 ani. La copilul mare şi la adult, manifestările clinice sînt mai reduse ca intensitate şi ca durată.

Evoluţia este de obicei favorabilă. Semnele clinice diminuă în 1—5 zile şi copilul se vindecă în 4—8 zile; durata bolii se poate prelungi pînă la 14 zile. Complicaţiile sînt rare (invaginaţie intestinală). Cazurile letale sînt excepţionale.

Diagnostic. *Datele epidemiologice* pot sugera *diagnosticul pozitiv,* atunci cînd există un caz diagnosticat deja prin examen de laborator sau dacă boala apare în anotimpul rece. Diagnosticul pe date clinice este foarte dificil sau imposibil. Confirmarea cu certitudine a diagnosticului se face prin *examene de laborator,* în primul rînd prin excluderea unei etiologii bacteriene a diareei, şi apoi prin stabilirea etiologiei virale. Diagnosticul etiologic se confirmă prin *evidenţierea particulelor virale* în materiile fecale sau în mucoasa duodenojejunală, prin examen la microscopul electronic şi izolarea virusului pe culturi de celule monostrat. De asemenea, etiologia poate fi confirmată prin *examene serologice,* care atestă creşteri semnificative în dinamică ale titrului de anticorpi specifici (imunoelectronomicroscopie, imunofluorescenţă indirectă, reacţii de fixare a complementului, RIA, ELISA). Se folosesc antigene de rotavirusuri umane sau virusurile care produc diareea neonatală a viţeilor.

Diagnosticul diferenţial se face ca în dizenterie (vezi cap. *8.6.*).

Tratament. Acesta urmăreşte *reechilibrarea hidroelectrolitică* şi *realimentarea.* Nu sînt indicate substanţe antimicrobiene.

Profilaxie. În general, se recomandă măsuri de *igienă personală şi a alimentaţiei,* ca şi la infecţiile cu *E. coli* enteropatogen.

Avînd în vedere rolul protector al laptelui matern, laptele de vacă ar fi cel mai bun, deoarece are un conţinut ridicat de anticorpi faţă de virusul diareei viţeilor (foarte înrudit cu rotavirusurile umane).

8.1.6.2. ENTERITA ACUTĂ CU VIRUSURI ASEMĂNĂTOARE PARVOVIRUSURILOR

Aceste virusuri conțin ADN, au dimensiunea de 27 nm și sînt denumite după localitățile unde au fost izolate (Norwalk, Hawai, Denever, Montgomery).

Epidemiologie. *Sursa de infecție* este omul bolnav, simptomatic sau asimptomatic.

Transmiterea bolii se face pe cale orală, prin consum de apă contaminată, gheața sau alimente (mai ales stridii) contaminate. Boala poate fi contractată și prin înot în ape contaminate. Boala poate să apară sub formă de epidemii hidrice sau cazuri sporadice.

Receptivitatea la boală este generală, dar predomină la adulți.

Imunitatea după boală este specifică de tip.

Patogenie. Infecția cu aceste virusuri produce leziuni caracteristice, dar nespecifice, în porțiunea proximală a intestinului subțire (scurtarea vilozităților, infiltrarea în lamina propria cu leucocite, vacuolizarea citoplasmei). Leziunile intestinale persistă 4 zile, după amendarea fenomenelor clinice. Revenirea la normal se petrece în 6—8 săptămîni. Mucoasa gastrică și colică nu sînt afectate.

Tablou clinic. *Incubația* este de 2—6 zile. *Debutul* este brusc cu greață, vărsături, dureri abdominale, febră moderată, manifestări respiratorii discrete.

În *perioada de stare,* bolnavii prezintă vărsături, diaree și febră. Boala evoluează spre vindecare, în decurs de 24—48 de ore.

Diagnostic. Confirmarea etiologică se face prin *vizualizarea particulelor virale* la microscopul electronic în filtrat de materii fecale. Pentru *diagnosticul diferențial,* vezi cap. *8.6.*

Tratament : simptomatic, dietetic, echilibrare hidroelectrolitică (la nevoie).

Profilaxie : măsuri de igienă individuală, evitarea înotului în ape contaminate, prelucrarea corespunzătoare a stridiilor.

8.1.6.3. GASTROENTERITE ACUTE CU ALTE VIRUSURI

Gastroenterita acută cu coronavirusuri. Unele virusuri din această familie pot determina gastroenterite la porci și bovine, precum și la om. Aspectul clinic a fost de *gastroenterită febrilă* cu vărsături și diaree.

Particulele de virusuri asemănătoare coronavirusurilor au fost decelate prin microscopie electronică în filtrate de materii fecale din gastroenteritele umane. Virusul a fost cultivat în culturi celulare și identificat prin imunoflorescență indirectă cu ser de convalescent.

Enterita acută cu enterovirusuri. Unele tipuri de enterovirusuri : *polio, Coxsackie A* și *B, ECHO* pot determina boli diareice acute. Sînt cunoscute epidemii de diaree la copii, în care s-au izolat virusuri Coxsackie, tipurile B_4 și B_5. Au fost descrise, de asemenea, enterite acute de vară la copii mici provocate de virusurile ECHO (tipurile : 2, 6, 7, 8, 9 11, 14, 18, 19, 20).

Diareea produsă de enterovirusurile amintite se caracterizează prin dureri abdominale, febră, diaree apoasă, grețuri, vărsături. Durata bolii a fost de 2—3 zile. Evoluția este în general ușoară.

Gastroenterita acută cu adenovirusuri. Destul de rar, adenovirusurile sînt implicate în etiologia unor diarei acute, mai ales la copii mici. În unele țări din Europa, adenovirusurile au fost găsite responsabile în 5—10% din cazurile de gastroenterită apărute în focare epidemice din unele colectivități de copii mici. În aceste cazuri, incubația bolii a fost de 8—10 zile. Tabloul clinic a fost dominat de diaree. Evoluția a fost în general favorabilă.

Enterite acute cu alte virusuri. Au mai fost izolate din cazuri de diaree, variate alte virusuri : *astrovirusuri, virusuri asemănătoare reovirusurilor*. Sînt necesare însă cercetări suplimentare, pentru a preciza rolul cert al acestor virusuri în patologia digestivă acută a copilului.

BIBLIOGRAFIE

BUSHOP RUTH și colab. — Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non- bacterial gastro-enteritis, *Lancet*, 1973, II, 1 281.

BOLIVAR R. și colab. — Rotavirus in travelers' diarrhea : study of an adult student population in Mexic, *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 324.

BRICOUT F. — Les diarhées produites par les virus. Sem. Hôp. Paris. *Ann. de Ped.*, 1977, 12 (dec.).

CAUL E., CLARKE S. — Coronavirus propagated from patient with non-bacterial gastro-enteritis, *Lancet*, 1978, II, 953.

FLEWETT T. și colab. — Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn claves, *Lancet*, 1974, II, 61.

KAPIKIAN A. și colab. — New C.F. test for the human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis, *Lancet*, 1975, I, 1 056.

KAPIKIAN A. și colab. — Human reovirus-like agent ad the major pathogen assoc. with winter gastroenteritis, *New. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 965.

KANO T. și colab. — Human Rotavirus and intussception, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 945.

KRUGMANN S. — Infections Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby Co., 1981.

PĂUN L. — Diarei infecțioase acute, Ed. medicală, București, 1980.

PURINO TH. și colab. — Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent, *New. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 86.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

VOICULESCU M. — Gastroenterite virale : o realitate a patologiei infecțioase, *Viața med.*, 1979, 5, 193.

YOLKEN R. și colab. — Epidemiology of human rotavirus type 1 and 2, *New. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 1, 156.

8.2. SALMONELOZE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Salmonelozele sînt infecții determinate de specii din genul *Salmonella*, provenind din rezervorul imens uman și extrauman de salmonele, evidențiat în toate țările lumii, care pot produce boli cu variate tablouri clinice : febră tifoidă și febrele paratifoide, toxiinfecții alimentare, septicemii cu variate localizări organice.

Incidența salmonelozelor, cu excepția febrei tifoide, este în creștere în lumea întreagă, constituind o importantă problemă de sănătate și economie, pentru toate țările.

8.2.1. ETIOLOGIE

Salmonelele, constituind genul *Salmonella*, familia *Enterobacteriaceae*, sînt bacili gramnegativi, aerobi, nesporulați și mobili (prin cili peritrichi).

Cresc ușor pe medii uzuale (bulion, geloză), pe medii de îmbogățire (Müller-Kauffmann, mediul cu selenit) și pe medii selective (Wilson-Blair, Leifson, medii cu bilă uscată, Drigalski etc.).

Structura antigenică. Salmonelele conțin antigenele : *O*, *H* și *Vi*.

Antigenul *O* somatic, termostabil, conferă specificitate de grup și este comun mai multor specii din același grup. Este de fapt *endotoxina* bacteriană, constituită din polipeptide și un complex fosfolipidopolizaharidic, reprezentînd elementul principal în patogenitatea salmonelelor. Endotoxina salmonelelor are mai multe efecte, care îi conferă patogenitatea : efect piretogen, efect neurotrop și efect leucopenizant.

Antigenul *H* este antigenul flagelar, al cililor, conferind specificitate de tip a salmonelelor.

Antigenul *Vi* de virulență face parte din învelișul microbian și conferă salmonelelor virulența corespunzătoare.

Studiile referitoare la structura antigenică, au dus la identificarea a peste *1 700 de serotipuri* de salmonele, răspîndite în toată lumea, numărul lor continuînd să crească permanent.

Progrese realizate în ultimele decenii au dus la diferențieri de finețe, în genul *Salmonella*, pe baza structurii antigenice, a proprietăților biochimice, a comportării față de bacteriofagii specifici. De altfel, reacția de creștere a titrului fagic (fagodiagnosticul), este utilizată pentru cercetarea indirectă a salmonelelor în diverse produse patologice sau alimentare ; de asemenea, determinarea tipului bacteriofagic a devenit o metodă utilizată curent în investigații epidemiologice.

Clasificarea salmonelelor după schema Kauffman-White. După caracterele antigenului *O*, această schemă cuprinde mai multe grupe, denumite în litere de la *A* la *Z* și apoi în continuare numerotate de la 51 la 61. În cadrul fiecărei grupe, au fost clasificate un număr variabil de tipuri. Grupele cele mai frecvent întîlnite în patologia umană sînt primele 5, în care tipurile cele mai reprezentative sînt următoarele :

Grupa A : *Salmonella paratyphi A.*

Grupa B : *Salmonella paratyphi B, S. typhi murium, S. agona, S. heidelberg.*

Grupa C : *Salmonella paratyphi C, S. cholerae suis, S. newport, S. bovis morbificans.*

Grupa D : *Salmonella typhi, S. enteritidis (Gärtner), S. panama.*

Grupa E : *Salmonella anatum, S. london.*

În țara noastră, s-au identificat peste 130 de tipuri, din care circulă anual peste 50 de tipuri. Cele mai frecvente tipuri de salmonele în țara noastră sînt : *S. typhi murium, S. panama, S. enteritidis, S. anatum, S. bovis morbificans, S. agona etc.*

Salmonelele sînt sensibile la căldură. La 55° sînt distruse într-o oră, iar la 60° în 20 de minute. Pe sol și în gheață, salmonelele pot supraviețui mult timp, chiar luni de zile ; în ape, supraviețuiesc destul de mult, în funcție de concentrația microbiană în germeni. În lapte, salmonelele pot trăi 1 lună.

Salmonelele sînt în general sensibile la *cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol*. Sensibilitatea însă variază de la tulpină la tulpină şi există tendinţa ca mai multe salmonele să devină rezistente şi faţă de aceste antibiotice. O mare parte din salmonele prezintă rezistenţă faţă de mai multe antibiotice, deoarece posedă factorul *R* de transfer al rezistenţei faţă de antibiotice. Acest fenomen de rezistenţă la substanţe antimicrobiene, transferabil la enterobacterii, a complicat mult tratamentul infecţiilor cu salmonele.

8.2.2. EPIDEMIOLOGIE

Răspîndire. Salmonelele se numără printre cele mai răspîndite boli infecţioase ale omului. Ele apar în toate ţările lumii, cu o incidenţă mereu în creştere. În timp ce curba morbidităţii prin febra tifoidă scade neîncetat, în multe ţări, în acelaşi timp, creşte continuu curba morbidităţii prin celelalte salmoneloze.

Morbiditate. Dezvoltarea crescîndă a marilor ferme zootehnice, a comerţului internaţional cu produse alimentare, în special a celor de origine animală, amploarea turismului internaţional, au favorizat creşterea morbidităţii şi propagarea în toată lumea a bolilor transmise prin alimente, în special salmoneloze.

La acestea, se adaugă folosirea în hrana animalelor a concentratelor proteice de origine animală, care pot conţine salmonele.

Salmonelozele (în afara febrei tifoide) au un adevărat caracter pandemic. Nu se observă nici o tendinţă la reducerea morbidităţii, cu toate măsurile igienico-sanitare, pe care fiecare ţară le aplică. Şi la noi în ţară, ca şi în alte ţări, s-a înregistrat o creştere a incidenţei izolării salmonelelor din enterocolitele cercetate.

Unele salmonele se disting prin marea lor frecvenţă şi constanţă într-un anumit teritoriu. În fiecare ţară, se izolează mereu noi specii de salmonele, prin împrăştiere intercontinentală şi interţări a celor mai variate tipuri de salmonele.

În ţara noastră, numărul speciilor de salmonele izolate s-a mărit mult, 132 serotipuri în 1981. În acelaşi timp, se mai observă deosebiri în repartiţia geografică a serotipurilor, după regiuni şi localităţi, chiar în aceeaşi ţară.

Incidenţa salmonelozelor variază şi cu *vîrsta* bolnavilor. S-o constatat că incidenţa acestor infecţii este mult mai mare la copil decît la adult ; aceasta se explică prin considerente imunologice, copilul mai ales foarte mic, avînd o rezistenţă slabă faţă de bacilii gramnegativi.

Sezon. Se remarcă, constant, o creştere a salmonelozelor în anotimpul călduros.

Izvorul de infecţie este complex în salmoneloze, animal şi uman.

Rezervorul animal de salmonele este constituit din aproape toate speciile de animale domestice şi sălbatice. Răspîndirea salmonelelor se face printr-un circuit închis, începînd de la animale către om. Porcii reprezintă cel mai important rezervor animal, putînd fi infectaţi cu salmonele într-o proporţie de 25%. Salmonelele sînt localizate la porci în tractul intestinal, în ganglionii limfatici mezenterici şi ai sistemului port.

Cele mai frecvente salmonele izolate de la porci sînt : *S. cholerae suis, S. typhi murimum* şi *S. anatum.*

Bovinele, de asemenea, sînt infectate cu salmonele într-o proporţie de 12%. Ele joacă un rol important în etiologia salmonelozelor la om, deoarece carnea şi laptele deţin o importantă pondere în alimentaţie. Salmonelele la bovine provin mai ales din hrana, constituită din făinuri de carne, oase, sînge, peşte, produse cu o largă circulaţie şi deseori contaminate cu salmonele. Caii, oile şi caprele pot fi şi ele purtătoare de salmonele. De asemenea, cîinii, pisicile pot fi excretoare de salmonele.

Păsările de toate speciile, domestice sau sălbatice, pot fi de asemenea excretoare de salmonele. Dintre păsările domestice, raţele, curcanii, puii tăiaţi, găinile sînt cele mai frecvent excretoare de salmonele. Ouăle pot fi infectate cu salmonele, în procente variabile, pînă la 2% pentru ouăle de găină şi pînă la peste 40% pentru ouăle de raţă, chiar proaspete. Infectarea ouălor se face în cloacă, prin pătrunderea salmonelelor prin coaja în curs de formare.

Şobolanii şi şoarecii sînt frecvent purtători de salmonele, mai ales *S. enteritidis* şi *S. typhi murium.* Chiar animalele cu sînge rece (şopîrle, şerpi, broaştele ţestoase) pot fi infectate cu diverse salmonele.

Apele de suprafaţă, precum şi bazinele de apă, pot fi contaminate cu salmonele şi pot genera epidemii. Abatoarele constituie depozite importante de salmonele, provenind de la animale sacrificate purtătoare de salmonele, şi din produsele preparate din ele.

Rezervorul uman. Intrînd în circuitul realizat de salmonele în natură, omul intervine, alături de animale, la contaminarea diverselor alimente, precum şi la răspîndirea acestor microorganisme. Rezervorul uman este constituit din bolnavi, convalescenţi, purtători sănătoşi.

Bolnavii cu gastroenterite sau cu toxiinfecţii alimentare elimină salmonele prin dejecte şi sînt ca atare contagioşi pe toată durata bolii, ca şi în convalescenţă : convalescenţii sînt excretori temporari, de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni.

Incidenţa purtătorilor sănătoşi, asimptomatici, variază la populaţie între 0,2 şi 0,8%, în condiţii deficitare de igienă, putînd fi mai mare. În abatoare, starea de purtător ajunge la aproape 30%. Starea de purtător este în general trecătoare, reprezentînd fie un pasaj asimptomatic de salmonele, după consumul unui aliment contaminat, fie în convalescenţă, după o diaree uşoară. Starea de purtător de salmonele, la copil, este mult mai lungă, ajungînd pînă la aproape 3 luni.

Transmiterea infecţiilor cu salmonele se poate face indirect cel mai frecvent sau direct.

Transmiterea indirectă se poate realiza prin alimente contaminate, cel mai important factor de transmitere, atît la toxiinfecţii alimentare, cît şi în celelalte salmoneloze. Dintre alimente, carnea de porc, de vită şi de pui constituie sursele principale pentru salmonelozele umane. Riscurile cele mai mari le prezintă carnea tocată de porc, viscerele acestora şi carnea tocată de vită, mai ales dacă sînt consumate crude, precum şi mezelurile. Ouăle şi produsele pe bază de ouă stau deseori la originea îmbolnăvirilor umane. Laptele şi produsele lactate pot vehicula salmonele, mai ales prin consum de lapte crud, lapte sau produse lactate insuficient pasteurizate, lapte praf. Zarzavaturile și fructele pot, de asemenea, fi contaminate, prin apa de irigare sau prin îngrășăminte naturale.

Apa are un rol important în transmiterea febrei tifoide și paratifoide, ca și în a celorlalte salmoneloze, mai ales prin apa poluată de dejectele animalelor, folosită în scopuri menajere și prin apele reziduale din abatoare.

Mîinile murdare și muștele au și ele un rol important în transmiterea salmonelelor.

Transmiterea directă este o modalitate mai rară, cea mai importantă posibilitate fiind infectarea copilului de la mamă sau invers. De asemenea, în același mod, se face infectarea copiilor de către personalul sanitar purtător de salmonele. În condiții de aglomerare și nerespectare a procedeelor de dezinfectare, în spitalele de copii, pot să apară epidemii intraspitalicești de salmoneloze.

În sinteză, se poate spune că factorii care întrețin și favorizează răspîndirea salmonelelor sînt :

— circulația și utilizarea crescîndă a alimentelor conservate, în special carnea ;

— utilizarea în hrana animalelor a produselor, care pot fi contaminate cu salmonele ;

— persistența unui larg rezervor animal de salmonele ;

— lipsa și ineficacitatea posibilităților de imunizare artificială și naturală ;

— defecțiunile de igienă alimentară în gospodării personale și în colectivități ;

— dezvoltarea crescîndă a turismului, cu deplasarea surselor de infecție dintr-o țară în alta.

8.2.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Salmonelele pătrund în organism pe *cale digestivă.* În determinarea unui anumit tip de îmbolnăvire cu salmonele, intervin factori multipli, care țin de microorganismul patogen, de organismul-gazdă și de alți factori favorizanți.

În ceea ce privește *microorganismul,* diversele tipuri de salmonele au însușiri patogene variate pentru om. Astfel, cele mai puțin patogene provoacă mai ales infecții asimptomatice, cele cu putere invazivă mare au tendința de a provoca determinări sistemice, cu multiple focare secundare. De ex., *S. anatum* provoacă mai des gastroenterite ușoare, iar *S. cholerae suis* poate provoca bacteriemii sau septicemii cu evoluție severă.

Doza infectantă are un rol important, fiind mult mai mare decît doza infectantă de *Shigella.* Pentru a produce o infecție dizenterică sînt necesari 200 germeni, iar pentru a produce o infecție salmonelozică sînt necesari chiar 100 000 de germeni. Aceasta și explică faptul că dizenteria se poate transmite direct de la persoană la persoană, pe cînd infecția cu salmonele se realizează indirect cu apă sau cu alimente contaminate, conținînd cantități mari de germeni.

De obicei, salmonelele nedistruse de aciditatea gastrică ajung în intestin, pătrund în mucoasa intestinală în lamina propria. Reacția inflamatorie la acest nivel este responsabilă de gastroenterita salmonelozică. Multe tulpini de salmonele provoacă un răspuns intens al polinuclearelor, care posedă capacitatea de a ingera și distruge germenii. Gastroenterita salmonelozică este de obicei o infecție autolimitată.

Multiplicarea salmonelelor în alimente, duce (în funcție de cantitatea de germeni și de endotoxine) la tablouri variate de toxiinfecții alimentare. După multiplicarea lor, salmonelele pot pătrunde în limfaticele locale și apoi chiar în circulație. Cînd salmonelele nu sînt distruse de celulele sistemului reticuloendotelial, ele pot determina leziuni metastatice în variate organe, la distanță (endocardită, meningită, pneumonie, pielonefrită, osteomielită).

Organismul-gazdă intervine în mod deosebit, în producerea variatelor leziuni de îmbolnăviri cu salmonele. Infecțiile cele mai severe cu salmonele, atît cele de tip intestinal, cît și cele de tip septicemic, le fac copiii mici și mai ales sugarii.

De asemenea, din motive imunologice, încă nu bine definite, copii cu rezistență scăzută pot realiza infecții sistemice salmonelozice. Rezistență scăzută prezintă copiii cu leucemii, limfoame sau cu boli de colagen. De asemenea, acei care fac corticoterapie sau sînt supuși la iradiere pot face infecții salmonelozice grave.

Anatomie patologică. În gastroenterita cu salmonele, mucoasa stomacului și intestinului sînt inflamate și edemațiate. Plăcile Peyer sînt edemațiate și prezintă ulcerații superficiale, ganglionii mezenterici sînt inflamați. În salmoneloza septicemică, în meningită, pneumonie sau osteomielită, leziunile se aseamănă cu acelea provocate de alte microorganisme patogene.

8.2.4. TABLOU CLINIC

Tabloul clinic produs de salmonele este variabil. Același tip de salmonelă poate provoca mai multe tablouri clinice. Cele mai frecvente și importante tablouri clinice produse de salmonele sînt următoarele :

— gastroenterite acută sau toxiinfecții alimentare ;
— febră tifoidă și febră paratifoidă ;
— salmoneloză septicemică ;
— infecții localizate extradigestive ;
— stare de purtător cronic.

Gastroenterita acută sau toxiinfecția alimentară este cea mai frecventă manifestare a infecției produsă de salmonele. Infecția variază în severitate de la forme ușoare la forme foarte grave. Debutul după ingestia alimentului infectant are loc după 6—12 pînă la maximum 72 de ore. Manifestările cele mai frecvente sînt : greață, vărsături, diaree, dureri abdominale. Febra și prostrația pot fi prezente și intense. Copilul prezintă multe scaune apoase, care pot conține mucus, puroi sau sînge. Uneori, există meningism. În formele ușoare, după 1—2 zile de evoluție, bolnavul se ameliorează. În formele severe, boala poate duce la deshidratare, emaciere, cianoză, hipotermie, colaps circulator și chiar moarte.

Febra tifoidă și febrele paratifoide reprezintă infecția generalizată cu *Salmonella typhi* sau, respectiv, cu *S. paratyphi A, B* sau *C.* Sînt caracterizate prin pătrunderea salmonelelor în sînge, prin leziuni intestinale caracteristice, urmate de imunitate.

Salmoneloza septicemică reprezintă o infecție generalizată, cu evoluție neregulată, cu febră, frisoane și localizări organice diverse, cu evoluție severă și mortalitate mare. Septicemia cu salmonele nu lasă imunitate. Acest tip de salmoneloză se întîlnește cel mai frecvent la sugari și la copii mici, mai ales la cei cu rezistență scăzută, la care pot determina localizări metastatice (meningită purulentă, pleurezie purulentă, peritonită, osteomielită etc.).

Clinic, septicemia salmonelozică evoluează cu frisoane, febră neregulată remitentă sau intermitentă, splenomegalie, stare generală gravă.

Salmonela care produce cel mai des forme septicemice este *S. cholerae suis,* care se însoțește și de icter. Coproculturile sînt de obicei negative, dar în hemocultură se izolează salmonela.

Infecțiile localizate extradigestive cu salmonele apar în cursul unei bacteriemii trecătoare, cu punct de plecare intestinal, determinînd localizări singulare (meningită, artrită, osteomielită). Infecțiile localizate apar la aprox. 1/4 din bolnavii cu bacteriemie. Procesul infecțios poate fi legat direct sau indirect de tractusul intestinal, putînd determina : apendicită, colecistită, peritonită.

Abcesele pot fi perineale, subfrenice sau apendiculare. Osteomielita este produsă mai des de *S. cholerae suis, S. typhi murium.* Orice os poate fi interesat, dar mai ales cele lungi.

Endocarditele subacute cu salmonele sînt determinate de obicei de *S. cholerae suis.* Meningita purulentă cu salmonelă este frecventă la nou-născut și este produsă de variate tipuri de salmonele.

Purtătorii cronici survin mai frecvent după infecții cu *S. typhi* și *S. paratyphi.* Starea este întreținută de existența unei colecistite cronice. Situația apare rar la copil.

8.2.5. DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnostic. În toate formele clinice de salmoneloză, *diagnosticul* pozitiv este confirmat prin izolarea bacteriologică a salmonelei respective (coprocultură, hemocultură etc.).

Datele epidemiologice sînt esențiale pentru diagnostic în izbucnirile epidemice de toxiinfecții alimentare.

Datele clinice de asemenea pot sugera de multe ori diagnosticul de salmoneloză (de ex., în febra tifoidă etc.). Identificarea salmonelelor cultivate din produsele patologice se face prin aglutinare cu ser polivalent *O* anti-salmonella și apoi cu ser anti-*O* de grup și apoi cu seruri anti-*H* de tip.

În unele salmoneloze (febra tifoidă, paratifoide) *examenele serologice* pot fi utile pentru diagnostic (vezi *8.3.6.*).

Prognostic. În *forma intestinală,* prognosticul este bun. Letalitatea survine rar (1—2%) și mai ales pentru copii bolnavi cu boli de bază severe (leucemie, lupusul eritematos sistemic). În *septicemii*, cu determinări meningiene sau endocardice, prognosticul este sever și mortalitatea este ridicată.

Infecțiile cu *S. cholerae suis* dau o mortalitate de 20%.

8.2.6. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. *Tratamentul gastroenteritei* se face, în primul rînd, prin corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, pe cale parenterală (dacă este cazul) sau pe cale orală (dacă este posibil). În *febra tifoidă* și *febrele paratifoide*, ca și în *septicemii* și *localizări extradigestive* este obligatoriu tratamentul cu antibiotice.

Septicemiile cu salmonele trebuie tratate cu antibiotice, după antibiogramă, după cum urmează: cloramfenicol (50—100 mg/kilocorp/zi) sau ampicilină (100 mg/kilocorp/zi) sau cotrimoxazol (5 mg trimetoprim/kilocorp/zi) sau colistină (100 000 u./kilocorp/zi) sau/și gentamicină (5 mg/kilocorp/zi). Durata tratamentului este lungă, în general 4—6 săptămîni și încă un număr de zile după scăderea febrei.

Meningitele cu salmonele impun tratament cu antibiotice, și anume: ampicilină sau gentamicină sau cotrimoxazol sau cloramfenicol (vezi și cap. *10.5.14.6.*) sau asocieri de antibiotice.

În *toxiinfecții alimentare* sau *gastroenterite*, în general, nu se utilizează antibiotice. Totuși, la nou-născut și la sugar, se impune tratament cu antibiotice, deoarece la această vîrstă invazia sistemică a salmonelelor din intestin este mult mai frecventă și gravă.

Pentru tratamentul purtătorilor cronici, vezi cap. *8.3.7.*

Profilaxie. Prevenirea infecțiilor cu salmonele depinde de înlăturarea lanțului de transmitere, prin eliminarea microorganismelor, a vehiculelor și a rezervorului de infecție.

Prevenirea salmonelozelor, altele decît febra tifoidă, este îngreuiată de probleme foarte complexe, legate mai ales de enormul rezervor de infecție animal.

Rezervorul animal de salmonele este practic dificil sau imposibil de controlat. Pentru prevenirea contaminării alimentelor și indirect a omului, trebuie luate măsuri complexe de depistare a surselor de infecție, împreună cu serviciul veterinar. Conservarea, transportul și manipularea tuturor produselor alimentare trebuie făcute în condiții de perfectă igienă.

Combaterea căilor de transmitere se realizează prin măsuri de igienă alimentară și personală. Modul de preparare și de servire trebuie realizat în condiții igienice, mai ales în maternități, servicii de nou-născuți și prematuri și, în general, în colectivitățile de copii.

Bolnavii, ca și suspecții, trebuie depistați din timp și tratați. Se spitalizează obligatoriu, mai ales copiii sub vîrsta de 1 an, cei care lucrează în alimentație, în industria de apă și în colectivitățile de copii.

BIBLIOGRAFIE

ASERKOFF B., BENNET V. — S. typhi murium Enteritis, *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 636.

BAINE W. și colab. — Institutional salmonellosis, *J. infect. Dis.*, 1973, 128, 459.

D'AOUST Y. J. și colab. — Small infectious doses of Salmonella, *Lancet*, 1976, 1, 866.

DEAC C., BUGNARIU M. — Incidența salmonelelor la animale sacrificate în abatorul Cluj, *Microbiologia (Buc.)*, 1971, 16, 57.

GRIGOIU ALICE și colab. — Salmoneloza nou-născutului, *Viața med.*, 1976, 23, 15.

KRUGMAN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby, 1981.

MANDAL B., MANI V. — Colonic involvement in Salmonellosis, *Lancet*, 1976, *1*, 887.

POPOVICI MARCELA — Salmonelozele, problemă mondială, Simpozionul Salmonelozele în România, 28, 2, 1974.

POPOVICI MARCELA și colab. — Aspecte actuale de patologie și epidemiologie a salmonelozelor, *Microbiologia (Buc.)*, 1972, 17, 145.

TEODOROVICI G. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

ROWE B. — Outberak of Gastroenteritis due to Salmonella virchow in a Maternity Hospital, *Brit. med. J.*, 1969, 2, 561.

SCHROEDER S. și colab. — Antibiotic Resistence and Transfer Factors in Salmonella. U.S., 1967, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 205, 903.

SPÎNU I. și colab. — Aspecte generale ale salmonelozelor umane de origine animală R. S. România (1961—1965), *Microbiologia (Buc.)*, 1967, 2, 103.

VOICULESCU M — Antibiotice în infecții cu salmonele : indicații și contraindicații, *Viața med.*, 1974, 9.

VOICULESCU M. și colab. — Tablouri clinice particulare în infecțiile cu salmonele la adult, *Viața medicală*, 1976, 2. 45.

VOICULESCU M. și colab. — Cercetări asupra stării de excretor uman de salmonele și indicații terapeutice cu antibiotice, Com. Congr. Patologie infecțioasă, Buc., 1973.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală. București, 1981.

* * * — Salmonella Surveillance, C.D.C. (S.U.A.), Dec., 1974.

* * * — Salmonella Surveillance. Cehoslovacia, *Morbidity and Mortality*, 1977, iulie 8, 223.

8.3. FEBRA TIFOIDĂ ȘI FEBRELE PARATIFOIDE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Febra tifoidă este o boală infecțioasă acută și transmisibilă specifică omului, determinată de bacilul tific *(Salmonella typhi)*, caracterizată prin febră continuă, stare tifică, splenomegalie, pete lenticulare și tulburări digestive, cu manifestări sporadice, endemice și accidental epidemice.

Febrele paratifoide sînt boli infecțioase acute și transmisibile, determinate de bacilii paratifici *(Salmonella paratyphi A, B și C)*, asemănătoare clinic și epidemiologic cu febra tifoidă.

Cunoscută din antichitate, febra tifoidă a înregistrat o morbiditate și o letalitate mare de-a lungul timpului, mai ales în cursul marilor calamități. Odată cu aplicarea din ce în ce mai largă a măsurilor de igienă generală și introducerea vaccinărilor preventive, febra tifoidă nu mai constituie, în ultimele decenii, o problemă majoră de sănătate publică, pentru multe țări din lume (printre care și țara noastră).

8.3.1. ETIOLOGIE

Febra tifoidă este produsă de *Salmonella typhi* (genul *Salmonella*, familia *Enterobacteriaceae*). Febrele paratifoide A, B și C sînt produse de *Salmonella paratyphi A* și, respectiv, *Salmonella paratyphi B* și *Salmonella paratyphi C*, bacili gramnegativi, mobili, nesporulați, care nu fermentează lactoza, cresc pe medii selective (Drigalski, Wilson-Blair, Leifson, mediu cu bilă uscată), producînd colonii caracteristice. Posedă un antigen somatic *O* și un antigen flagelar *H*, iar bacilul tific are și un antigen de virulență *Vi*, care se află la suprafața corpului microbian la tulpinile proaspăt izolate, conferindu-le rezistența față de mijloacele de apărare a organismului uman. Prezența antigenului *Vi* permite tipizarea cu fagi specifici standard. S-au izolat peste 50 de lizotipuri, determinarea prezentînd mare importanță epidemiologică.

Rezistența *S. typhi* în mediul extern este remarcabilă : 25 de zile în materii fecale, 1—5 luni pe sol, cîteva zile pe obiecte, fructe și zarzavaturi, 15 zile pe rufărie. Persistența tificului în apă este îndelungată, avînd o mare importanță epidemiologică ; astfel, tificul rezistă : 4—10 zile, în apa rîurilor : 6—12 zile, în apele de canal ; 2—3 luni, în gheață ; 4—9 zile, în apa de mare. În laptele nefiert. *S. typhi* rezistă 3 zile.

Bacilul tific este distrus în 15—20 de minute la 60°C. Este sensibil la acțiunea antisepticelor (sublimat, cloramină, Bromocet).

Comportarea la antibiotice. Bacilul tific este sensibil la : cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol. Este (mai puțin) sensibil la : tetracicline, gentamicină, nitrofurani. În țara noastră, bacilul tific este, de obicei, sensibil la cloramfenicol, acesta rămînînd antibioticul de elecție în tratamentul febrei tifoide. Sporadic, în țara noastră, s-au izolat bacili tifici rezistenți. Această rezistență la antibiotice este plasmidică.

8.3.2. EPIDEMIOLOGIE

Răspîndire. Tifoida și paratifoidele sînt răspîndite pe întregul glob, îndeosebi în Europa, Africa, Asia de Sud și America Latină.

Morbiditatea prin febra tifoidă, în Europa, este mai mare în zonele sudice, în bazinul mediteranean, aceste zone constituind și punct de plecare a bolii către nordul Europei. Morbiditatea prin paratifoide este, de asemenea, în scădere, continuînd să existe în bazinul mediteranean.

În țara noastră, morbiditatea prin febra tifoidă este la cifre foarte joase, 0.40/100 000 de locuitori, în 1981, iar prin paratifoide este foarte mică de 0,04/100 000 de locuitori, în 1980. Totuși, febra tifoidă continuă să reprezinte un pericol epidemiologic, deoarece se mențin sursele umane necunoscute de infecție, mai ales purtătorii de tifici și formele atipice de boală.

După *sezon*, tifoida este mai frecventă în lunile de vară și toamnă.

După *vîrstă*, receptivitatea față de tifoidă este generală, începînd de la sugari, dar frecvența bolii scade la vîrstnici.

După *sex*, nu există deosebiri în privința morbidității prin febra tifoidă.

Alte *cauze favorizante*, pentru apariția infecției cu bacili tifici sînt : anaclorhidria, helmintiazele cronice, dismicrobismul intestinal.

Sursa de infecţie pentru febra tifoidă este numai omul bolnav sau purtător de tific. Omul bolnav elimină bacilul tific prin fecale (eventual şi prin urină) în toate stadiile de boală şi posibil încă 3—4 săptămîni după vindecarea clinică. Modalitatea cea mai frecventă de persistenţă a bacilului tific în organismul bolnavului, este prezenţa în căile biliare; de aici, bacilul tific trece în intestin, odată cu fluxul bilei, iar prin materiile fecale ajunge în exterior.

Purtătorii de bacili tifici pot fi sursă de infecţie pentru febra tifoidă. Atît în febra tifoidă, cît şi în febrele paratifoide au fost descrise următoarele categorii de purtători:

— *Purtătorii postinfecţioşi* sînt foştii bolnavi. Persistenţa intestinală a germenilor este de scurtă durată, în general, 2 săptămîni pînă la 3—6 luni după vindecarea clinică (excretori temporari). Dacă există o participare biliară şi o excreţie de bacili tifici în bilă, eliminarea prin fecale a bacililor tifici se poate prelungi peste 6 luni după boală (purtători sau excretori cronici). La aceştia, germenii rămîn localizaţi nu numai în căile biliare, dar şi în alte părţi ale organismului (măduva osoasă, puroiul din osteita tifică etc.). O parte din aceşti purtători se negativează ulterior, de obicei în primul an, alţii pot rămîne purtători ani sau chiar toată viaţa.

Starea de purtător cronic este determinată de un mecanism complex, fie o sensibilizare a organismului, fie un deficit imunologic (de obicei deficienţă în IgM). În general, rămîn purtători cronici cei care fac infecţii biliare sau infecţii urinare, frecvenţa lor fiind de 3—8% din totalul foştilor bolnavi.

— *Purtătorii sănătoşi* sînt cei care nu fac boala, deoarece posedă un grad de imunitate, dar care elimină bacilul tific prin fecale. De obicei, această stare de purtător este scurtă de 3—5 săptămîni, rareori cîteva luni după contactul infectant. Eliminarea intestinală persistă atîta vreme cît persoana respectivă se află în contact cu sursa de infecţie.

Purtătorii cronici de tifici sau de paratifici reprezintă purtători pe lungă durată ai acestor infecţii, determinînd atît caracterul endemo-sporadic al morbidităţii, cît şi apariţia epidemiilor. Sînt purtători care prin profesia lor reprezintă un pericol important: lucrători din sectorul alimentar, din instalaţiile centrale de alimentare cu apă şi personalul din instituţii de copii.

Purtătorii pot excreta tificul prin fecale sau prin urină. Excretorii intestinali provin dintre cei suferinzi de colecistită sau angiocolită subacută sau cronică cu tific. Aceştia excretă bacilii tifici în cantităţi foarte mari. Tratamentul precoce al febrei tifoide cu cloramfenicol duce la scăderea numărului acestor excretori intestinali. Excretorii urinari sînt mai rari, dar sînt mai periculoşi decît cei intestinali, deoarece răspîndesc pe o suprafaţă mai mare bacili tifici. Aceştia sînt de obicei persoane suferinde de pielonefrită cronică tifică.

Depistarea purtătorilor de tifici se face prin coproculturi, biliculturi şi uroculturi repetate. Tratamentul de sterilizare a purtătorilor de tifici nu este pînă în prezent rezolvat în mod satisfăcător.

Transmiterea infecţiilor tifoparatifice se face prin contactul direct cu produsele patologice ale bolnavului sau purtătorului de germeni sau indirect prin intermediul apei, solului, alimentelor, obiectelor și rufelor contaminate.

Calea hidrică este una din cele mai importante căi de transmitere, în cazurile în care sursa de apă este poluată direct cu fecale sau prin pătrunderea în rezervoarele de apă a apelor de canalizare, prin pătrunderea germenilor în fîntîni de la closete apropiate sau chiar prin contaminarea apei de conductă prin fisuri.

Alimentele constituie altă sursă importantă de îmbolnăvire, putînd fi contaminate cu tific sau paratific prin mîini murdare, prin vase poluate sau prin apă poluată. Mîncărurile gătite, insuficient prelucrate termic și contaminate în cursul pregătirii lor, pot fi surse de infecție. Legumele și zarzavaturile crude pot constitui, de asemenea, factori de răspîndire a infecțiilor tifice și paratifice. Contaminarea acestora are loc prin irigarea grădinilor cu ape poluate sau cu germeni proveniți din dejectele umane folosite pentru îngrășarea pămîntului.

Vesela, jucăriile, mobilierul, scaunele de la W.C., vasele de noapte, lenjeria de contaminare pot transmite infecția indirect.

Imunitatea postinfecțioasă după febra tifoidă sau febrele paratifoide este în general puternică și durabilă. Recidivele sînt rare.

8.3.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. *Poarta de intrare* în organism a bacililor tifici și paratifici este tubul digestiv. Bacilii trec în stomac, protejați de aciditatea sucului gastric, fiind cuprinși în alimente, și ajung în intestinul subțire, unde găsesc condiții favorabile de multiplicare și de invazie sistemică. Nu întotdeauna, multiplicarea intestinală este urmată de invadarea organismului, într-o proporție de cazuri, producîndu-se doar o infecție inaparentă, urmată de o imunizare ocultă.

Din intestin, bacilii tifici trec în formațiunile limfatice ale intestinului și ajung în *ganglionii mezenterici*, unde se multiplică intens ; de aici, treptat, se revarsă prin intermediul canalului toracic în *circulația sanguină,* ceea ce corespunde cu primele manifestări ale bolii. Invazia organismului este pusă în legătură cu prezența antigenului de virulență *Vi*, care se pare că le conferă și rezistența față de fagocite. Prin pătrunderea în sînge, se realizează o stare de intoxicație profundă a organismului, denumită *stare tifică,* caracteristică bolii. Această intoxicație este dată de *endotoxina tifică,* cu acțiune neurotropă, asupra centrilor nervoși, cu acțiune leucopenizantă prin efect leucocid și de inhibiție a măduvei osoase. Endotoxina eliberată prin distrugerea tificilor acționează asupra terminațiilor nervoase simpatice din teritoriul nervului splanhnic, pentru care au o afinitate deosebită, producînd o intoxicație a sistemului nervos vegetativ, urmată de alterări vasculare, tulburări trofice ale mucoasei intestinale și ale formațiunilor limfoide, cu formarea ulcerațiilor intestinale, meteorism, diaree. Endotoxina în cantitate mare, ajunge prin sînge și la centrii nervoși, unde realizează o intoxicație a scoarței cerebrale și a formațiunilor vegetative diencefalice, rezultînd starea tifică și hipertermia.

Prezența bacililor tifici în sînge se datorește descărcărilor intermitente de bacili, proveniți din focarele de multiplicare a formațiunilor limfatice intestinale. În sînge, nu se realizează o multiplicare a tificilor, din cauza puterii bactericide a sîngelui. Prezența bacililor tifici în sînge este urmată adesea de localizări ale acestora în variate organe sau țesuturi : colecist, os etc.

Febra tifoidă, prin evoluția ei sistematizată în perioade, care se succed regulat, este o boală cu *evoluție ciclică.*

Prin apariția și creșterea anticorpilor în sînge, bacteriemia tifică descrește și bacilii tifici mai persistă un timp în organele profunde : măduvă osoasă, splină, colecist etc. sau în zonele necrozate ale formațiunilor limfatice intestinale. Creșterea titrului de anticorpi specifici determină treptat *starea de imunitate,* a cărei instalare corespunde cu declinul bolii și intrarea în convalescență. În această perioadă, pot persista focare de bacili tifici, în diferite organe, la adăpost de acțiunea anticorpilor. Persistența unor astfel de focare de bacili tifici explică apariția de recăderi în perioada de convalescență. Persistența unor focare nesterilizabile (colecistită, pielonefrită) determină starea de purtător cronic.

Starea de imunitate care se instalează după boală este durabilă și destul de puternică, pentru a împiedica noi îmbolnăviri.

Anatomie patologică. Leziunile intestinale sînt localizate cu precădere în intestinul subțire, ileon și mai rar în colon. Aceste leziuni au o anumită evoluție și merg paralel cu evoluția clinică. La început, se produce tumefierea formațiunilor limfatice intestinale. Foliculii limfatici, mai ales cei din *plăcile Peyer*, devin proeminenți, duri și cenușii. Histologic, prezintă o reacție celulară de tip reticuloendotelial, modificări care apar și în alte formațiuni limfatice din faringe, ficat, splină, etc. ; ganglionii mezenterici se hipertrofiază. În săptămîna a doua de boală, la nivelul formațiunilor limfoide, apar zone de necroză ; în a treia săptămînă, zonele necrozate se elimină, lăsînd *ulcerații,* care pot provoca hemoragii sau perforații intestinale. În a patra săptămînă de boală, ulcerația se reepitelizează, ceea ce corespunde cu declinul bolii și convalescența. Splina își mărește volumul.

Efectul toxic al endotoxinei tifice poate produce miocardită, hepatită cu icter sau perturbări renale și ale sistemului nervos central.

8.3.4. TABLOU CLINIC

8.3.4.1. FEBRA TIFOIDĂ LA COPILUL MARE ȘI LA ADULT

Incubația este de 7—21 zile, în medie 14 zile.

Perioada de invazie durează aprox. 1 săptămînă. *Debutul* este insidios, cu manifestări care se accentuează progresiv : oboseală, amețeli, mialgii, insomnie, greață, anorexie, constipație sau diaree. Temperatura crește scalariform, ajungînd în perioada de stare la 39—40°. Cefaleea este persistentă și chinuitoare. Mai sînt prezente : artralgii, mialgii, bronșită. Se constată hipertrofia treptată a splinei. Există uneori *debuturi atipice,* cu manifestări de apendicită acută, pneumonie sau dizenterie.

Perioada de stare. Febra ajunge la nivelul maxim (39—40°), curba termică avînd oscilații minime între dimineața și seara 39—40°, denumită „febra în platou". Uneori, febra este neregulată, remitentă sau intermitentă, mai ales la copii și la vaccinații antitific.

Starea tifică este pe deplin instalată ; bolnavii zac în apatie, indiferenți față de cei din jur, vorbesc puțin cu glas stins, dormitează, iar cefaleea este intensă.

Tegumentele sînt uscate, buzele sînt arse. Către a 7-a sau a 8-a zi de boală, apare *erupția*, reprezentată prin „pete lenticulare", macule ușor reliefate de culoare roz, de mărimea unui bob de linte, distribuite pe abdomen, flancuri, baza toracelui. Numărul de pete lenticulare este redus, de la cîteva pînă la maximum 20—30. Elementele eruptive sînt embolii de bacili tifici în spațiile limfatice ale pielii.

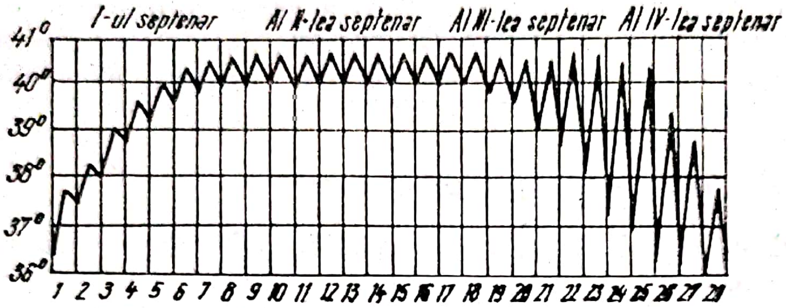


Fig. 8.1. — Febra tifoidă. Curba febrilă.

Mucoasa bucală este uscată din cauza hiposecreției salivare. Buzele sînt uscate și crăpate, iar pe gingii apar depozite cenușii (fulginozități), limba este uscată cu depozit saburai central. Pe pilieri poate să apară o ulcerație ovalară cu margini netede, cu fundul cenușiu opalin, constituind *angina Duguet.* Anorexia este totală. Abdomenul este sensibil difuz, dar mai ales în fosa iliacă dreaptă. Meteorismul abdominal este prezent în formele toxice. Tranzitul intestinal este accelerat în 1/3 din cazuri. Scaunele sînt cafenii-verzui, cu aspect de piure de mazăre.

Splenomegalia este un semn constant. Splina crește în perioada de stare și scade în perioada de declin. Ficatul poate fi ușor mărit și sensibil.

Există, de obicei, *bradicardie relativă* (80—100 puls, la o febră de 39—40°) și puls dicrot. Tensiunea arterială este scăzută. Bătăile cordului sînt ușor asurzite.

Simptomatologia *nervoasă* se menține și în perioada de stare manifestată prin : stare tifică, cefalee, apatie, adinamie, prostrație, delir. În formele severe, se constată meningism sau reacție meningiană cu L.C.R. clar, Pandy ±, elemente pînă la 100—200 pe mm^3, majoritatea mononucleare.

În *perioada de declin* sau de *defervescență,* febra scade treptat, starea tifică descrește și toate manifestările se șterg treptat. Se instalează o criză poliurică și bolnavul intră în convalescență, cu un grad variabil de anemie și slăbire.

8.3.4.2. FEBRA TIFOIDĂ LA SUGAR ȘI LA COPILUL MIC

Tabloul clinic la sugar și copilul mic este mult deosebit de acela al copilului mare. De obicei, la aceștia, febra tifoidă ia aspectul unei septicemii, cu localizări septice variate și febră neregulată, sau are aspectul unei gastroenterite acute febrile.

Debutul este brusc cu vărsături, neliniște, convulsii, agitație.

Febra în platou se constată rar la sugar și la copilul mic.

Boala evoluează cu *febră neregulată,* diaree. Splenomegalia este constantă.

La sugar, cel mai des, febra tifoidă apare sub formă septicemică, cu febră neregulată și sindrom meningoencefalitic cu evoluție severă. Alteori, evoluează ca o enterocolită de tip dizenteriform sau cu tablou clinic de toxicoză.

8.3.4.3. FEBRELE PARATIFOIDE LA COPIL

Tabloul clinic al febrelor paratifoide este foarte asemănător cu cel al febrei tifoide.

Incubația este de 5—10 zile, în paratifoida B și paratifoida C, și de 12—17 zile, în paratifoida A.

Febra paratifoidă A prezintă un tablou clinic foarte asemănător cu al febrei tifoide.

Febra paratifoidă B are unele particularități, care o deosebesc de febra tifoidă. Debutul este mai frecvent brusc. Durata medie a bolii este mai scurtă. Febra poate fi continuă sau remitentă. Deosebirea fundamentală o reprezintă erupția, care este mai bogată, distribuită pe o mai mare parte a corpului. Erupția este formată din elemente maculoase mai mari, cu centru neregulat. În paratifoida B domină formele clinice medii și ușoare.

Febra partifoidă C, determinată de *Salmonella paratyphi C (S. hirschfeldii),* prezintă (în plus, față de febra tifoidă) icter frecvent, semne meningoencefalitice și o evoluție mai severă, cu o mortalitate ridicată.

8.3.5. EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Evoluție. Tabloul clinic descris, se referă la boala netratată cu antibiotice. Tratamentul cu cloramfenicol scurtează evoluția bolii, febra scăzînd treptat în 4—10 zile de la începutul tratamentului. În febra tifoidă netratată cu antibiotice, evoluția poate fi prelungită sau pot să apară recrudescențe sau recăderi.

Recrudescența se manifestă prin revenirea febrei și a celorlalte manifestări, în perioada de declin a bolii, înainte ca bolnavul să intre în afebrilitate.

Recăderea se manifestă prin revenirea bolii cu întreaga simptomatologie, în perioada de convalescență, în afebrilitate. Recăderea se explică prin persistența unor focare de bacili tifici în zonele necrotice ale formațiunilor limfatice, la adăpost de acțiunea antibioticelor. Prin revascularizarea în convalescență a acestor formațiuni, bacilii tifici pot pătrunde din nou în sînge, declanșînd o recădere a bolii.

Febra tifoidă se termină prin *vindecarea completă, vindecarea cu sechele* sau *deces*.

Mortalitatea care era de 10—12% înaintea introducerii tratamentului cu antibiotice, a scăzut astăzi sub 1%.

Complicații. Înainte de era tratamentului cu antibiotice, febra tifoidă putea prezenta numeroase complicații, care agravau evoluția și creșteau procentul de mortalitate. Complicațiile erau date mai ales de evoluția leziunilor intestinale spre ulcerație (hemoragii sau perforații intestinale), de apariția unor localizări în variate țesuturi și organe, precum și de suprainfecții bacteriene, favorizate de epuizarea organismului și starea de anergie.

După introducerea tratamentului cu antibiotice, frecvența complicațiilor a scăzut mult.

Complicațiile apăreau mai ales în a 3-a și a 4-a săptămînă de boală. Complicațiile cele mai importante, care puteau să apară în febra tifoidă și în febrele paratifoide, erau următoarele :

— *Complicații digestive:* stomatită, flegmon al planșeului bucal, parotidită septică și, cel mai frecvent, hemoragie intestinală și perforație intestinală.

Hemoragia intestinală survenea în 5—10% din cazuri, prin deschiderea unor vase sanguine din ulcerațiile intestinale, fiind favorizată de meteorismul intestinal și de mișcările brutale ale bolnavului. Hemoragia intestinală medie și masivă se manifestă prin : paloare, puls accelerat, transpirații reci, anxietate, dispnee și scaune melenice.

Perforația intestinală avea o frecvență de 2—3%, fiind realizată prin ruptura peretelui intestinal la nivelul ulcerațiilor plăcilor Peyer. Apare mai ales în săptămîna a 3-a de boală. Se manifestă prin durere abdominală bruscă, apărare musculară, vărsături, facies anxios, pneumoperitoneu.

— *Complicații cardiovasculare. Miocardita tifică* este prezentă în 1—2% din cazuri, dar modificări E.C.G. sînt prezente mult mai frecvent.

Flebita membrelor inferioare, odinioară în 1—10% cazuri, apare mai ales spre convalescență.

— *Complicațiile sistemului nervos* (în formele severe de febră tifoidă) : *encefalita tifică* (stare confuzională, delir, agitație etc.), mielita tifică, meningita tifică și (mai rar) poliradiculonevrita.

Alte complicații (rare) : hepatita toxică cu icter, bronhopneumonia, pielonefrita etc.

8.3.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Se bazează pe *date epidemiologice, date clinice* și *date de laborator.*

Datele epidemiologice, care pot sugera diagnosticul, sînt : contactul cu un bolnav sau cu un purtător și călătorii în țări cu endemie de febră tifoidă.

Datele clinice sînt cele descrise la capitolul respectiv.

Examenele de laborator confirmă diagnosticul. Examenele nespecifice arată : leucopenie cu limfocitoză, fără eozinofile, anemie, V.S.H. în limite normale.

Diagnosticul bacteriologic urmărește *izolarea bacilului tific* sau *paratific* din variate produse patologice. Izolarea bacilului tific este cea mai certă dovadă pentru diagnosticul pozitiv. În acest scop, se practică hemoculturi repetate, uroculturi și coproculturi, știindu-se că germenii circulă prin sînge și se elimină prin fecale și urină. Bilicultura se practică pentru purtătorii de bacili tifici. Medulocultura se practică foarte rar. Tificul poate fi izolat și din variate produse supurative, în caz de complicații.

Diagnosticul serologic urmărește evidențierea anticorpilor aglutinanți specifici anti-*O* și anti-*H*, în tifoidă și în paratifoide, prin *reacția Widal* calitativă. Ca orice diagnostic serologic, titrarea anticorpilor se face în dinamică, prima probă fiind recoltată cît mai aproape de debutul bolii, iar a doua după 10—14 zile. Creșterea progresivă a titrului anticorpilor pledează pentru febra tifoidă sau, respectiv, paratifoidă. Valoarea diagnostică prezintă mai ales aglutininele anti-*O*. La vaccinați, cu ocazia unei alte infecții acute, se poate constata un titru crescut al reacției Widal, dar care nu crește în dinamică (Widal anamnestic).

Reacția Widal calitativă are o valoare diagnostică mai mare la copil decît la adult, mai ales la sugari și la copilul mic ; prezența de aglutinine la aceștia pledînd puternic pentru un diagnostic pozitiv, deoarece ei nu au alte motive de a prezenta aglutinine anti-*O* tifice sau paratifice.

O reacție Widal pozitivă nu confirmă sigur febra tifoidă, după cum o reacție Widal negativă nu infirmă sigur această boală.

Diagnosticul pozitiv al febrei tifoide și al febrelor paratifoide se stabilește numai luînd în considerare și coroborînd toate datele epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnosticul diferențial. Pentru aceasta se ia în considerare febra, elementul clinic principal al acestor boli. Diferențierea trebuie făcută de toate afecțiunile, care determină febra prelungită.

În general, diagnosticul corect al unei stări febrile prelungite cu aspect necaracteristic este dificil, motiv pentru care toate investigațiile trebuie să fie foarte minuțioase, multilaterale și repetate la un număr potrivit de zile.

Anamneza capătă în aceste situații un rol deosebit de mare. Familia va fi interogată în repetate rînduri asupra detaliilor morbide și asupra modului de viață al copilului. Ancheta epidemiologică urmărește mai ales investigații în direcția contactului cu alți copii bolnavi.

Examenul obiectiv foarte amănunțit trebuie repetat aproape zilnic, pînă la precizarea diagnosticului. Se va urmări mai ales examinarea articulațiilor, a ganglionilor limfatici, a viscerelor, a țesuturilor moi sau osoase profunde.

Explorările de laborator se repetă periodic, pînă la precizarea diagnosticului. În afara analizelor uzuale, accentul se pune pe investigațiile microbiologice, prin repetate tentative de izolare a agentului patogen din diferite produse patologice : sînge, materii fecale, urină, spută, bilă, L.C.R., produse obținute prin biopsie.

Descrierea celor mai frecvente aspecte în *bolile febrile prelungite* o vom prezenta, din motive didactice, după criteriul etiologic, după cum urmează :

— boli febrile prelungite produse de infecții ;
— stări febrile prelungite produse de boli autoimune ;
— stări febrile prelungite produse de afecțiuni maligne ;
— febrele medicamentoase.

Boli febrile prelungite produse de infecții. La copil, infecțiile sînt cauza cea mai frecventă a febrelor mai greu diagnosticabile. Vor fi prezentate, în ordinea descrescîndă a frecvenței. Astfel :

— *Salmonelozele, febra tifoidă, febrele paratifoide* (caracterele lor esențiale au fost prezentate).

— *Tuberculoza de primoinfecție* (febră mică, transpirații, curbatură, imagine radiologică caracteristică, i.d.r. la PPD pozitivă), *granulia tuberculoasă* sau *tuberculoza miliară* (febra neregulată, uneori cu valori mari, cu frisoane, curbatură, dispnee, cianoză, tuse, adenopatii, splenomegalie, pleurezie, pericardită sau meningită și tuberculide cutanate ; V.S.H. crescută, leucopenie cu polinucleoză, examenul radiologic pulmonar, cercetarea bacilului Koch, i.d.r. la PPD).

— *Septicemiile* prezintă : o poartă de intrare, cu focar septicemic (unde germenii se multiplică și de unde sînt revărsați în sînge), prezența germenului în sînge, metastaze septice (pulmonare, osteoarticulare, meningiene, hepatice, renale etc.), manifestări generale severe (febră mare și neregulată, frisoane, fenomene nervoase), evoluție neregulată și gravă, evidențierea germenului în hemoculturi repetate și în culturi din exsudatele patologice ale organelor afectate, leucocitoză cu polinucleoză (leucopenie în septicemiile cu gramnegativi), anemie, trombopenie, V.S.H. mult crescută, creșterea retenției azotate, creșterea gammaglobulinelor.

— *Endocarditele infecțioase* prezintă focarul infecțios primar, situat pe un endocard anterior lezat sau pe un defect congenital preexistent (leziuni cardiace, febră, embolii, leucocitoză, anemie, hematurie, hipergammaglobulinemie, izolarea germenului în hemocultură sau în arteriocultură).

— *Infecțiile acute din sfera O.R.L.* Mastoidită (antrită) prezintă prin febră, otoree, vărsături, diaree, stagnarea sau pierderea în greutate, modificări semnificative pe radiografia mastoidiană, leucocitoză cu polinucleoză. Sinuzita acută prezintă febră, cefalee, durere la nivelul sinusurilor, modificări semnificative pe radiografia sinusurilor, leucocitoză cu polinucleoză.

— *Infecții acute respiratorii.* Bronhopneumoniile bacteriene (cu stafilococ sau cu bacili gramnegativi) prezintă febră, dispnee, tuse, examen radiologic semnificativ, leucocitoză. Bronsiectazia supurată prezintă tuse, expectorație purulentă, febră, raluri bronșice subcrepitante, examen radiologic caracteristic (bronhografie).

— *Infecțiile urinare bacteriene* prezintă febră, anorexie, vărsături, diaree, polakiurie, urini urît mirositoare, agitație și uneori convulsii, icter (aspect septicemic). Urina prezintă hematurie, bacteriurie (peste 100 000 de colonii/ml la urocultură), piurie, cilindrurie, leucociturie.

— *Mononucleoza infecţioasă* prezintă febră, adenopatii, splenomegalie, angină pseudomembranoasă, leucocitoză cu limfomonocitoză, reacţia Paul-Bunnell-Davidsohn pozitivă şi anticorpi anti-virus Epstein-Barr prezenţi (anticorpi IgM în special evidenţiabili prin imunofluorescenţă indirectă).

— *Infecţii ale sistemului nervos central :* abces cerebral, encefalite, meningite purulente (febră, tulburări neurologice, examen L.C.R. caracteristic, EEG).

— *Bruceloza* prezintă febră ondulantă, transpiraţii urît mirositoare, algii diverse, artrită, orhiepididimită, meningoencefalită. Diagnosticul se precizează prin izolarea germenului în diverse exsudate patologice şi prin reacţia Wright pozitivă.

— *Tifosul exantematic* prezintă febră, stare tifică, erupţie maculopeteşială, multiple tulburări circulatorii (hipotensiune, tahicardie) şi nervoase (cefalee, stare confuzională, delir, adinamie, disartrie, tulburări de echilibru etc.), modificări L.C.R., leucocitoză cu polinucleoză, hiperazotemie. Diagnosticul se confirmă prin reacţia Weil-Felix, reacţia de fixare a complementului pentru Rickettsia prowazekii.

— *Leptospiroza* prezintă febră, cefalee, mialgii, injecţie conjunctivală, sindrom meningian, atingere renală sau/şi hepatică, leucocitoză cu polinucleoză, V.S.H. foarte crescută. Leptospirele se pot izola din sînge şi urină prin culturi. Diagnosticul se confirmă prin reacţia de aglutinare-liză, al cărei titru creşte în dinamică pentru leptospira respectivă.

— *Malaria* prezintă accese caracteristice (frison, febră, transpiraţii), care survin la intervale fixe (48 sau 72 de ore), anemie, splenomegalie. Diagnosticul se confirmă prin evidenţierea parazitului pe frotiul de sînge sau în picătura groasă.

— *Infecţiile hepatobiliare* prezintă febră, icter, dureri în hipocondrul drept, leucocitoză cu polinucleoză. Precizarea diagnosticului se face prin biliculturi, colecistografie.

— *Supuraţiile ţesuturilor şi organelor profunde :* abcesul renal (febră, frison, durere lombară, leucocitoză cu polinucleoză, leucociturie, bacteriemie ; urocultură pozitivă şi examen radiografic semnificativ) ; flegmon perinefretic (sensibilitate în regiunea lombară, hiperestazie cutanată, contractura musculaturii lombare, febră, leucocitoză cu polinucleoză, puncţie exploratorie).

— *Supuraţiile părţilor moi* (abcese, flegmoane, febră, leucocitoză, polinucleoză, examinare clinică semnificativă).

— *Micozele generalizate* evoluează ca o septicemie trenantă ; apar în cursul tratamentului cu antibiotice şi corticoizi. Diagnosticul este stabilit prin depistarea repetată şi constantă a aceluiaşi tip fungic, precum şi prin puncţie-biopsie şi examen histologic.

Stări febrile prelungite produse de boli autoimune:

— *Artrita reumatoidă sistemică* (boala Still) prezintă febră, cu caracter septic (subsepsis alergica), erupţie maculoasă fugace, poliartrită, hepatosplenomegalie, adenopatie generalizată, pleurită, pericardită, iridociclită, leucocitoză marcată, anemie accentuată, V.S.H. şi fibrinemie crescută, hiperalfa-2-globulinemie şi hipergamaglobulinemie.

— *Reumatismul articular acut* prezintă febră, poliartrită, lecuocitoză, polinucleoză, V.S.H. crescută, fibrinemie crescută, hiperalfa-2-globulinemie, ASLO crescut în dinamică.

— *Lupusul eritematos diseminat* prezintă febră, alterarea stării generale, anorexie, artrită migratorie, leziuni cutanate polimorfe (mai ales eritem în fluture), purpură, poliserozită, hepatosplenomegalie, adenopatii, cardiomegalie, endocardită, hepatita lupoidă, afectare renală, hipoalbuminemie, hipergammaglobulinemie şi creşterea alfa-2-globulinelor, V.S.H. crescută, prezenţa anticorpilor antinucleoproteici, reacţia latex şi Waller-Rose pozitive, complementul seric scăzut, pancitopenie, celule L.E.

Stări febrile prelungite produse de afecţiuni maligne:

— *Limfoamele maligne hodgkiniene* prezintă febră, adenopatii, transpiraţii nocturne, prurit, leucocitoză cu eozinofilie, V.S.H. crescută, fibrinogen crescut, biopsie ganglionară patognomonică.

— *Limfoamele maligne nehodgkiniene* (vechile încadrări de limfo- şi reticulosarcom) prezintă febră şi manifestări polimorfe, afectare ganglionară, hepatică şi splenică, slăbire în greutate, biopsia ganglionară semnificativă.

— *Leucemiile acute* prezintă febră, astenie, paloare, iritabilitate, sîngerări, manifestări osoase şi nervoase, anemie, trombocitopenie, leucocitoză cu blaşti în periferie.

— *Neoplaziile variate* (pulmonar, pancreatic, hepatic, renal, rectal) şi *metastazele neoplazice* prezintă febră, scădere în greutate, semne clinice ale organului atins, V.S.H. crescută, anemie, biopsie şi/sau examene paraclinice semnificative.

Febrele medicamentoase pot să apară printr-o acţiune iritantă a unui medicament administrat pe cale parenterală, secundar unei acţiuni farmacologice a medicamentului (fenomen Herxheimer, hemoliză) sau prin hipersensibilizare (antihistaminice, betalactamine, barbiturice, chinidina, salicilaţi). În această situaţie, întreruperea tratamentului duce la dispariţia febrei.

8.3.7. TRATAMENT

Tratamentul igienodietetic. Repausul la pat are mare importanţă. Este absolut în perioada de stare a bolii, cu interzicerea oricărei deplasări. Va fi prelungit şi o perioadă în convalescenţă, pentru evitarea complicaţiilor. Sînt interzise manipulările brutale ale bolnavului, chiar palparea brutală a abdomenului. Se urmăreşte asigurarea îngrijirilor corporale, curăţenia atentă a tegumentelor şi a mucoaselor. Igiena cavităţii bucale trebuie asigurată prin gargară cu ceai de muşeţel.

Regimul alimentar urmăreşte alimentarea substanţială a bolnavului, cu un regim satisfăcător caloric şi calitativ. Dieta este alcătuită, la început, din alimente uşor digerabile, fără celuloză : lapte, produse lactate, ceaiuri, zeamă de compot, supe, făinoase cu lapte, ouă, iaurt etc. Regimul se poate lărgi, ulterior, cu brînză de vacă, supă de carne. În convalescenţă, se va îmbogăţi cu carne tocată, sub formă de perişoare dietetice. În caz de diaree de fermentație, se suprimă laptele și dulciurile. În caz de hemoragie intestinală, se oprește complet alimentația pe cale orală, trecîndu-se la alimentația parenterală.

Tratamentul etiologic. Cloramfenicolul este antibioticul de elecție în tratamentul febrei tifoide. Este activ asupra bacilului tific, avînd și avantajul de a realiza concentrații puternice în sistemul limfatic intestinal, tocmai acolo unde se înmulțește și are tendința să persiste bacilul tific. Este activ și intracelular. Administrarea este bine să înceapă cît mai precoce, în primele 7—10 zile de boală.

Cloramfenicolul se administrează pe cale orală. Doza este de 50—100 mg/kilocorp/zi, în 4 prize egale, la intervale de 6 ore. În prima zi de tratament se administrează 1/2 din doza indicată pe zi. În a 2-a zi de tratament 3/4 din doza indicată, iar în a 3-a zi de tratament se ajunge la doza pe zi indicată mai sus. Acest mod de administrare evită reacția Herxheimer (șoc endotoxinic), rezultată din eliberarea în organism a unei cantități foarte mari de endotoxină, din cauza distrugerii unui mare număr de bacili tifici, prin doza maximă indicată, administrată din prima zi de tratament.

Cloramfenicolul se administrează pe toată perioada febrilă și apoi încă un număr de zile, spre a asigura prevenirea recăderilor, care apar de obicei între a 7-a și a 14-a zi de convalescență. Există mai multe scheme de tratament, pentru prevenirea recăderilor și anume :

— administrarea cloramfenicolului în continuare, timp de 14 zile, după scăderea febrei ;

— administrarea cloramfenicolului, timp de 7 zile, după scăderea febrei ; întreruperea lui și reluarea tratamentului pentru încă 7 zile, în perioada de apariție a recăderilor (între a 10-a și a 15-a zi de afebrilitate).

Sau, se mai poate administra cloramfenicolul, timp de 7—10 zile după scăderea febrei, urmînd ca bolnavul să fie supravegheat și tratamentul să fie reluat, dacă apare recăderea. De obicei, recăderile cu acest tratament sînt extrem de rare, așa că noi îl aplicăm cu succes în clinică.

Apariția de tulpini de bacili tifici rezistenți la cloramfenicol, a dus la administrarea altor antibiotice în febra tifoidă.

Ampicilina și *amoxicilina* s-au dovedit eficiente, în doză de 100 mg/kilocorp/zi, administrată în prize egale la 6 ore, pe cale orală sau intramusculară.

Cotrimoxazolul s-a arătat de asemenea eficient în tratamentul febrei tifoide, în doză de 5 mg de trimetoprim/kilocorp/zi, în 2 prize egale, la 12 ore interval, pe cale orală.

În puținele cazuri de febră tifoidă, care au mai apărut în ultimii ani, tratamentul cu cloramfenicol s-a dovedit foarte eficient. În cazul unor tulpini rezistente la cloramfenicol, se poate utiliza ampicilina sau asocierea cloramfenicol + ampicilină. În situația extrem de rară a unor tulpini rezistente și la cloramfenicol și la ampicilină, se va ultiliza cotrimoxazolul.

Tratamentul patogenic. Corticosteroizii se asociază la tratament antimicrobian în formele severe de febră tifoidă cu fenomene encefalitice, avînd rol antitoxic, timp de 3—5 zile, pe cale intravenoasă (hemisuccinat de hidrocortizon, 10—20 mg/kilocorp/zi) sau prednison pe cale orală, 1—2 mg/kilocorp/zi.

Tratamentul simptomatic cuprinde administrarea de antitermice, pentru combaterea febrei, analeptice cardiovasculare, precum și vitaminele C, B_1 și K.

Tratamentul febrelor paratifoide se face în același mod ca al febrei tifoide.

Tratamentul complicațiilor. Hemoragia intestinală se tratează cu repaus intestinal, alimentare parenterală, hemostatice *(Vitamina K, Adrenostazin, Venostat)* și transfuzii de sînge.

Perforația intestinală, complicație foarte gravă, impune consult medico-chirurgical și se tratează chirurgical, sau prin tratament medical cu antibiotice.

Tratamentul purtătorilor de bacili tifici reprezintă o problemă dificilă, nerezolvată încă satisfăcător. În general, tratamentul cu antibiotice se aplică, pe o perioadă lungă de timp, de 1 lună pînă la 3 luni, cu ampicilină sau cu amoxicilină sau cu cotrimoxazol. Uneori, pe lîngă antibioticoterapie, se practică și colecistectomia.

8.3.8. PROFILAXIE

Măsuri în focar. Depistarea precoce a bolnavilor, internarea lor obligatorie în spital și declararea nominală este de maximă importanță. Spitalizarea și tratamentul sînt obligatorii pînă la vindecarea clinică și bacteriologică (3 coproculturi negative la 5 zile interval una de alta, prima fiind recoltată după 24 de ore de la întreruperea antibioticoterapiei).

Măsuri similare se iau și față de suspecți. Contacții sînt supravegheați medical și prin laborator, pe perioada maximă a incubației, cu scoaterea temporară din muncă a celor care lucrează în sectorul alimentar, al aprovizionării cu apă sau în colectivitățile de copii.

Purtătorii de bacili tifici se supraveghează.

Măsuri profilactice permanente. Sursa de infecție trebuie urmărită și lichidată (tratamentul bolnavilor, dispensarizarea purtătorilor). Căile de transmitere ale febrei tifoide trebuie bine supravegheate. Sursele de apă, gheață naturală vor fi atent supravegheate. Igiena în sectorul alimentar trebuie menținută.

Protecția masei receptive se face prin imunizarea activă cu vaccin tific, parenteral sau oral.

Vaccinarea antitifoidică se face numai pentru anumite colectivități expuse : personalul din serviciile de salubritate, care lucrează nemijlocit la îndepărtarea și prelucrarea reziduurilor solide și apelor reziduale ; persoanele internate în unitățile de bolnavi psihici cronici gatoși ; grupe de populație din zone cu endemie de tifoidă sau care consumă apă din surse de suprafață care au străbătut zone endemice active. Este, de asemenea, indicată pentru cei care pleacă în regiuni cu endemie de febră tifoidă.

În țara noastră, vaccinarea antitifoidică se face în limitele vîrstei de 5--55 ani. Vaccinarea primară se face cu 2 doze, la 30 de zile interval, cu 0,5 ml vaccin, subcutanat. Revaccinarea se face anual cu 0,25 ml vaccin subcutanat.

BIBLIOGRAFIE

AKINKUGBLE O. și colab. — Trimethoprim and Sulphametoxazole in Typhoid, *Brit. med. J.*, 1968, 3, 721.

BROWN J. și colab. — Chloramphenicol-resistant Salmonella typhi in Saigon, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 231, 162.

CALDERON E. — Amoxicillin in the treatment of typhoid fever due to Chloramphenicol-resistant S. typhi, *J. infect. Dis.*, 1974, 129 (suppl.) 219.

CĂRUNTU FL. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, București, 1964.

COLLINS R. și colab. — The 1964 Epidemic of Typhoid Fever in Atlanta. *J. Amer. Med. Ass.*, 1966, 197, 179.

DUCA EUGENIA și colab. — Bacili tifici rezistenți la cloramfenicol și multirezistenți la antibiotice, *Microbiologia (Buc.)*, 1976, 21, 227.

GILMAN R. și colab. — The recovery of S. typhi in typhoid fever, *Lancet*, 1975, I, 1 211.

HERZOG C. H. — Drug treatment of typhoid fever. *Brit. med. J.*, 1976, 132, 630.

ISAC B. — Febre prelungite neexplicate, *Nouvelle Presse méd.*, 1931, 3 311.

NGUYEN N. L. — Typhoid fever treated with Chloramphenicol and Cotrimoxazole, *Lancet*, 1974, I, 1 222.

ROBERTSON R. — Evaluation of Chloramphenicol and Ampicillin in Salmonella Enteric Fever, *New Engl. J. Med.*, 1968, 278, 171.

RUSU V. și colab. — S. typhi strain with transmissible multiple resistance, *Zbl. Bakt. Hyg.* (Abt. A.), 234, 1976, 502.

SARDESAI H. și colab. — Comparative trial of Cotrimoxazole and Chloramphenicol in Typhoid fever, *Brit. med. J.*, 1973, 1, 82.

SCIOL C. și colab. — Treatment of S. typhi Carriers with i.v. Ampicillin, *J. infect. Dis.*, 1972, 125, 170.

SIMON H., MILLER C. — Ampicillin in the Treatment of Chronic Typhoid Carriers, *New. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 807.

TEODOROVICI G. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

VOICULESCU M. — Contribuții la studiul febrei tifoide (analiza clinică și de laborator a 907 cazuri) ; Teză de doctorat, București, 1941.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

WHITLY J. — Ampicillin in Treatment of S. typhi Carriers, *Lancet*, 1964, II, 71.

* * * — Buletinul Ministerului Sănătății, 1978, nr. 6, pag. 60.

8.4. TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Toxiinfecțiile alimentare constituie un tip particular de afecțiuni acute digestive, caracterizate clinic prin fenomene de gastroenterocolită acută, care apar ca izbucniri epidemice sau cazuri sporadice, în urma consumării unor alimente contaminate cu anumite specii bacteriene sau cu toxinele lor.

Denumirea de toxiinfecție este justificată, deoarece cuprinde atît componenta toxică, cît și cea infecțioasă, ambele componente fiind prezente concomitent și în proporții variabile în cursul bolii.

Toxiinfecțiile alimentare sînt întîlnite în toate țările lumii. Pe primul plan se plasează toxiinfecțiile cu salmonele și aceasta se datorește lărgirii alimentației colective, posibilităților de circulație intertări, alimentelor contaminate, ca și creșterii consumului de produse de origine animală.

8.4.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agenții etiologici care produc toxiinfecții alimentare în țara noastră sînt : specii din genul *Salmonella*, din genul *Shigella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *stafilococul enterotoxic*.

În practică, etiologia toxiinfecțiilor alimentare se poate preciza în 40—60% din cazuri. În țara noastră, etiologia cea mai frecventă este reprezentată de genul *Salmonella* (30—60% din cazuri) și de stafilococii enterotoxici (20—30% din cazuri). Restul agenților etiologici intervin mult mai rar : *Shigella*, *Proteus* și *E. coli* determină toxiinfecții numai în cazul contaminării masive a alimentelor (1—5 miliarde de germeni/g aliment).

Epidemiologie. Toxiinfecțiile alimentare apar cel mai frecvent sub formă de izbucniri (focare) epidemice, fie în familii, fie mai ales în colectivități, ajungînd să cuprindă zeci sau chiar sute de persoane, care au consumat alimentul contaminat. Mai rar, toxiinfecțiile alimentare apar sporadic, cînd o singură persoană a consumat alimentul contaminat.

În majoritatea țărilor, în ultimele decenii, frecvența toxiinfecțiilor alimentare este în creștere.

Contagiunea de la om la om nu se observă în practică.

Izbucnirea epidemică de toxiinfecție alimentară este rezultatul infectării în masă a unui grup de oameni, care au consumat alimentul contaminat, prezentînd un caracter brusc și masiv. Înregistrarea numărului de cazuri arată o pantă rapid ascendentă, pe o perioadă necesară pentru apariția tuturor cazurilor, care au consumat același aliment, și apoi o descreștere la fel de rapidă a numărului de cazuri și încetarea episodului epidemic, odată cu epuizarea sau scoaterea din consum a alimentului în cauză.

Izvorul de infecție este constituit atît de animale, cît și de om. În toxiinfecțiile alimentare cu salmonele (cele mai frecvente), sursa de infecție este reprezentată, în principal, de animale și anume :

— Păsările (găini, pui, curcani, gîște, porumbei) și în special rațele și ouăle de rață. Oul poate fi infectat la trecerea prin oviduct sau prin intermediul curentului sanguin, care vehiculează germenii, sau în momentul trecerii prin cloacă. Cel mai des, rațele transmit *Salmonella typhi murium*.

— Porcii sînt o sursă importantă de salmonele.

— Bovinele, ovinele și caii reprezintă un rezervor puțin important de salmonele.

— Peștii, crustaceele, moluștele pot vehicula salmonele.

— Rozătoarele, șobolanii, șoarecii, contractînd infecția acută, cronică sau inaparentă, pot contamina alimentele și apa.

Omul constituie și el un rezervor important de salmonele, prin bolnavii sau purtătorii de germeni convalescenți și sănătoși.

Eliminate de animale sau de oameni, salmonelele sînt antrenate cu materiile fecale în apele reziduale și apoi în apa de suprafață, unde supraviețuiesc și infectează păsările, peștii și moluștele.

Izvorul de infecție în toxiinfecțiile alimentare stafilococice sînt animalele și omul. Printre animale, participă mai frecvent, animalele bolnave producătoare de lapte : oi, capre, care au infecții ale glandelor mamare. Mai rar, mai poate fi contaminată și carnea de bovine. Omul bolnav este principalul izvor de infecție, atunci cînd prezintă infecții stafilococice cutanate, furuncule, panariții, piodermite, eczeme, arsuri, leziuni supurative deschise sau infecții ale căilor aeriene superioare (corize, angine, sinuzite stafilococice).

De asemenea, purtătorii sănătoși, nazali sau faringieni, printre lucrătorii din alimentație, pot contamina cu ușurință alimentele prin mîini murdare, tuse sau strănut.

Calea de transmitere principală o constituie alimentele. Alimentele pot fi contaminate de la origine, cum este cazul laptelui provenit de la vaci cu mastită stafilococică sau cum este carnea animalelor cu salmoneloze. Alimentele se pot contamina și secundar, prin contactul cu excrețiile provenite de la animale sau prin personalul bolnav sau purtător de germeni, care manipulează alimentele.

Alimentele pot fi contaminate în diferite etape de manipulare. Astfel, carnea se poate contamina după sacrificare, prin contactul cu conținutul intestinal al animalelor ; alimentele mai pot fi contaminate prin manipularea lor de către purtătorii de germeni sau irigarea culturilor de legume și fructe cu ape fecaloid-menajere, prin folosirea de apă contaminată la prepararea alimentelor sau prin folosirea de gheață din apă contaminată la păstrarea alimentelor. Contaminarea alimentelor se mai poate realiza prin muște, gîndaci, rozătoare, precum și prin folosirea de utilaje, veselă sau ambalaje contaminate.

Pentru ca alimentul contaminat să poată provoca o toxiinfecție alimentară, el trebuie să conțină un număr foarte mare de germeni sau o cantitate anumită de toxină. Aceste condiții se realizează prin :

— păstrarea alimentelor la o temperatură convenabilă dezvoltării bacteriei respective ;

— scurgerea unei durate corespunzătoare între momentul contaminării alimentului și momentul consumului ;

— insuficienta prelucrare termică a alimentului respectiv, prelucrarea necesară pentru distrugerea germenului sau a toxinelor acestora.

Alimente care produc cel mai frecvent toxiinfecții alimentare :

— Carnea și preparatele de carne (șuncă, fripturi, salam, cîrnați, carne tocată), îndeosebi carnea de vită, porc, miel și pasăre. Acestea pot fi contaminate de obicei cu salmonele, stafilococ enterotoxic, E. coli, Cl. perfringes, C. botulinum.

— Peștele și produsele de pește, proaspete sau conservate în ulei, pot fi contaminate cu salmonele, stafilococi enterotoxici, C. botulinum, Vibrio parahaemoliticus.

— Ouăle și produsele de ouă, îndeosebi ouăle de rață, consumate incomplet fierte sau folosite proaspete în prepararea maionezei sau cremelor pot fi contaminate cu salmonele și mai ales cu S. typhi murium.

— Laptele și produsele lactate, smîntîna, brînza telemea de oi și cașul proaspăt de oi pot fi contaminate, mai ales cu stafilococ enterotoxic și salmonele.

— Prăjiturile, înghețata, cremele, frișca, budincile pot fi contaminate, mai ales cu salmonele sau cu stafilococ enterotoxic.

— Zarzavaturile și fructele congelate, conservele de vegetale, salata de cartofi, de boeuf sau coliva pot fi contaminate cu salmonele, Cl. botulinum.

Toxiinfecțiile alimentare sînt mai frecvente în sezonul cald, căldura fiind un factor favorizant al multiplicării germenilor în produsele alimentare.

Toxiinfecțiile alimentare nu lasă imunitate.

8.4.2. PATOGENIE

Mecanismul de producere a toxiinfecțiilor alimentare este variat, în raport cu calitățile patogenice ale germenilor producători, cu cantitatea de germeni și de toxină preformată în aliment și cu starea organismului afectat.

Germenii, care produc toxiinfecții alimentare, acționează prin *endotoxine* (salmonele) sau prin *exotoxine*, pe care le eliberează în aliment (stafilococul enterotoxic).

Doza de germeni este importantă. Un număr mic de germeni produce numai tulburări digestive minime. Numai o infecție masivă, cu un număr mare de germeni, de la 1 milion pînă la 10 milioane de germeni pe gram de aliment, poate realiza un tablou de toxiinfecție alimentară. Cu cît doza infectantă de germeni este mai mare sau cu cît cantitatea de toxină este mai mare, cu atît perioada de incubație a bolii este mai scurtă și gravitatea bolii este mai mare.

Vîrsta este un factor important. La copil și mai ales la sugari, toxiinfecțiile alimentare sînt mult mai severe.

Patogenic, toxiinfecțiile alimentare sînt de 2 tipuri : *tipul toxic,* în care prin aliment se ingeră toxina gata formată, și *tipul infecțios,* în care prin aliment sînt introduși o cantitate mare de germeni, care se înmulțesc în tubul digestiv și apoi pot determina boala.

Toxiinfecția alimentară cu stafilococ enterotoxic este de tip toxic. Enterotoxina stafilococică acționează asupra mucoasei intestinale, producînd diaree, fără a pătrunde în mucoasă și fără a determina leziuni la acest nivel. Enterotoxina stafilococică acționează asupra sistemului adenilciclază AMP-ciclic, determinînd creșterea adenilciclazei în celulele intestinale și activarea AMP-ciclic, care stimulează secreția de apă, Cl, Na, K și bicarbonat de sodiu în lumenul intestinal.

Toxiinfecția alimentară cu salmonele este de tip infecțios, diareea fiind de tip invaziv, cu potențial de invazie sistemică. Salmonelele pătrund în stratul epitelial al mucoasei intestinale în lamina propria, unde produc leziuni inflamatorii. Acest tip de infecție intestinală are un potențial invaziv important de pătrundere în sistemul limfatic intestinal și, de acolo, în circulația sanguină.

În practică, în toxiinfecțiile alimentare mecanismele patogenice se intrică, realizînd tablouri anatomopatologice și clinice complexe.

Tulburările digestive apar după 6—32 de ore de la ingerarea alimentului contaminat. Modificările de la nivelul intestinului antrenează pierderi mari de apă și electroliți prin diaree și vărsături. Prin deshidratare și pierdere de electroliți, se ajunge și la tulburări miocardice și, consecutiv, la insuficiență circulatorie și renală cu hiperazotemie și acidoză.

Pătrunderea de toxină în cantitate mare în sînge poate realiza tabloul de *soc endotoxinic,* manifestat prin hipotensiune, tahicardie, transpirații reci și insuficiență renală acută. Dacă nu se intervine corect și imediat, pentru reducerea tulburărilor hemodinamice și reechilibrare hidroelectrolitică, poate surveni moartea.

8.4.3. TABLOU CLINIC

Aspectul clinic general este de *gastroenterită acută.*

Debutul este brusc, febril, cu grețuri, vărsături, diaree, colici abdominale, fenomene generale toxice și mai ales tulburări circulatorii.

Tubul digestiv poate fi afectat însă cu predominanță segmentară: în segmentul superior, cu tablou de *gastrită acută,* în cel inferior cu tablou de *enterocolită.*

Forma clinică medie se manifestă cu tablou de gastroenterită acută.

Incubația este foarte scurtă, de 4—8 ore, cu limite extreme de 1—48 de ore. Incubația scurtă indică o predominanță a elementului toxic (intoxicația stafilococică).

Debutul este brusc și în general brutal și alarmant, cu stare de rău generală, cefalee, amețeli, frisoane repetate, grețuri, vărsături, colici abdominale, astenie accentuată. Faciesul este palid, acoperit de sudori reci. Concomitent apar scaune diareice.

După cîteva ore de la debut apare *febra,* care urcă repede la 39—40° și bolnavul intră în plină perioadă de stare a bolii.

Perioada de stare. Bolnavul prezintă deshidratare intensă, cu ușoară obnubilare, somnolență, uneori insomnie. Faciesul este palid, deshidratat, pămîntiu. În proporție de 10—15%, apare herpes peribucal. Tegumentele sînt palide. Extremitățile sînt reci și, în formele severe, cianotice. Rareori, apar erupție urticariană sau eriteme diverse.

Febra ridicată (39—40°) poate dura 2—3 zile, apoi scade repede, mai rar treptat în 4—5 zile. În formele ușoare, febra este mică și revine la normal în 2—3 zile, iar în formele severe se poate prelungi pînă la 7—10 zile. În formele supraacute, febra lipsește, putînd surveni hipotermie cu colaps algid (holeriform).

Semnele digestive domină tabloul clinic și se manifestă prin semne de iritație acută și intoleranță a tubului digestiv. Bolnavii prezintă uscăciunea gurii, limba saburală, greţuri şi vărsături repetate (uneori incoercibile), dureri abdominale difuze sau colici chinuitoare, uneori meteorism şi sughiţ.

Tranzitul abdominal este accelerat, cu scaune diareice foarte frecvente, cantitativ bogate, apoase, galbene-verzuri şi fetide. Uneori, scaunele conţin mucozităţi şi rareori striuri de sînge (dizenteriforme).

În formele uşoare, simptomele digestive pot fi atenuate, dominînd simptomatologia generală.

În formele medii şi severe, vărsăturile incoercibile şi diareea abundentă duc la deshidratarea accentuată şi pierderi de electroliţi, cu apariţia tulburărilor circulatorii. Se realizează tabloul de insuficienţă circulatorie periferică acută, cu hipotensiune marcată, puls frecvent şi slab, extremităţi reci.

Oliguria prezentă în perioada de stare (în formele severe chiar anurie), cu elemente patologice în urină (albumină, cilindri, hematii), dispare complet odată cu vindecarea.

Complexitatea fenomenelor fiziopatologice determină *tulburări nervoase*, manifestate prin : ameţeli accentuate, cefalee, stare confuzională, somnolenţă ori insomnie, uneori agitaţie, chiar şi discretă reacţie meningiană (meningism).

Sindromul umoral. În formele severe, vărsăturile incoercibile duc la deshidratare, cloropenie şi alcaloză. Cînd există diaree abundentă, pe lîngă pierderile mari de apă, se produce o spoliere de sodiu, acidoză şi uneori hipopotasemie, ceea ce explică astenia musculară extremă, dispneea şi tulburările de deglutiţie, care apar uneori. Pierderile de calciu sînt răspunzătoare de tetanie. Pierderea unui mare volum de apă prin vărsături şi diaree şi neînlocuirea ei duc la creşterea vîscozităţii sanguine, scăderea masei circulante pînă la colaps. Hipoxia tisulară produce o acidoză metabolică, cu proteoliză exagerată şi azotemie, atît prin catabolism exagerat, cît şi prin insuficienţă renală, secundară tulburărilor circulatorii. Astfel, se vor agrava vărsăturile, diareea, tulburările electrolitice şi dezechilibrul circulator, survenind exitusul, dacă nu se intervine printr-un tratament corect şi la timp.

În perioada iniţială, cu pierderi mari de lichid şi hipoconcentraţie, se poate constata leucocitoză.

Toxiinfecţia alimentară cu salmonele. Este cea mai frecventă toxiinfecţie alimentară în toată lumea. Serotipurile implicate variază de la o regiune la alta şi de la o perioadă la alta. În ţara noastră, salmonelele cel mai frecvent întîlnite sînt : *S. typhi murium*, *S. enteritidis* (Gärtner), *S. agona* etc.

Incubaţia este de 12—36 de ore.

Debutul este brusc şi brutal, alarmant, cu stare de rău general, astenie extremă, cefalee, ameţeală, frisoane, greţuri, vărsături, colici abdominale, paloare, sudori reci.

Diareea este constituită din scaune mucoase, apoase, galbene-verzui, fetide, cu mucozităţi şi uneori cu striuri de sînge. Apar semne de deshidratare : ochi înfundaţi în orbite, paloarea feţii.

Febra, prezentă de la debut (39—40°), se menține cîteva zile și apoi scade treptat, ajungînd la normal în 5—6 zile. În formele ușoare, scade în 2—3 zile. În formele severe, se poate prelungi 7—10 zile.

Tulburările circulatorii constau din hipotensiune și tulburări cardiace, puls filiform.

Oliguria sau *anuria* este prezentă, ca semn de insuficiență renală acută, ureea crește și de asemenea apar acidoză, cloropenie, hipopotasemie.

Evoluție. În formele ușoare și comune, totul se normalizează în cîteva zile. Eliminarea salmonelelor prin scaun încetează, de asemenea, în cîteva zile și numai în 10—20% din cazuri se poate prelungi 10—14 zile. În formele severe, evoluția se poate prelungi 10—14 zile, cu tulburări digestive și umorale importante. În formele hipertoxice, moartea poate surveni în 48 de ore. Mortalitatea este de 1—2% și chiar mai mult, mai ales în izbucnirile epidemice severe. Copiii fac adesea forme toxice.

Complicații. În general, nu apar complicații și, dacă bolnavul este salvat din starea gravă inițială, vindecarea este completă. Totuși, în toxiinfecțiile alimentare cu *S. cholerae suis* se observă deseori tendința la invazia organismului. Uneori, se constituie septicemii cu metastaze multiple : hepatice, pleuropulmonare, endocarditice, articulare (din care se izolează salmonela). În aceste cazuri, prognosticul este rezervat. Alteori, în toxiinfecțiile cu *S. enteritidis,* survine o evoluție cu aspect de febră tifoidă.

S-au mai observat uneori : polinevrite, hemoragii intestinale, infecții supurate localizate (colecistite, pielite, flebite).

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe criterii clinice și epidemiologice, fiind vorba de o gastroenterocolită acută febrilă, apărută la mai multe persoane, care au consumat același aliment contaminat. Etiologia se confirmă prin culturi din scaun și din alimentul incriminat. Uneori, germenul poate fi izolat și din hemocultură.

Toxiinfecția alimentară stafilococică. Intoxicația alimentară stafilococică este determinată de ingerarea unor alimente, în care există preformată exotoxina (enterotoxina) stafilococică.

Intoxicația este determinată de anumite tulpini de *stafilococ patogen,* producător de *enterotoxină.* Acesta produce de obicei 2 tipuri de enterotoxină, ambele termorezistente, care deci nu pot fi distruse prin prepararea culinară. Cînd acești stafilococi ajung în alimente, ei secretă în cîteva ore enterotoxinele, dacă alimentele sînt păstrate la temperatura camerei. Enterotoxina nu se formează, dacă alimentele sînt ținute la frigider.

Stafilococii enterotoxici contaminează mai frecvent următoarele *alimente :* laptele, brînza sărată, carnea, peștele, șunca, cremele, maioneza, înghețata. De obicei, contaminarea alimentelor se produce de la cei cu infecții stafilococice ale mîinilor sau de la purtătorii nazali de stafilococ.

Incubația este de 1—4 ore de la ingestia alimentului contaminat.

Debutul este brusc și brutal cu salivație, greață, vărsături, colici abdominale, diaree, amețeală. Febra apare rareori.

În formele severe, *vărsăturile* sînt abundente, uneori putînd duce la stare de șoc. În formele comune, boala durează cîteva ore și vindecarea se produce de obicei în 1—2 zile.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de datele clinice și epidemiologice și se confirmă prin evidențierea stafilococului sau/și a enterotoxinei în alimentul respectiv sau în lichidul de vărsătură. Enterotoxina stafilococică se evidențiază prin inocularea intravenoasă la pisici, care reacționează prin vărsături. Administrarea la pisici se face și oral cu culturi în bulion.

Intoxicația alimentară stafilococică trebuie diferențiată de enterita stafilococică post-antibiotice, determinată de colonizarea cu stafilococ a intestinului, după tratamente orale cu antibiotice cu spectru larg.

Alte toxiinfecții alimentare. *Bacillus cereus,* specii din genul *Clostridium, enterococul, Proteus, Pseudomonas,* pot provoca (foarte rar) toxiinfecții alimentare.

8.4.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul *pozitiv* al toxiinfecțiilor alimentare se bazează pe *date epidemiologice* (toți cei care au consumat alimentul incriminat au făcut manifestări digestive asemănătoare), *date clinice* (manifestările descrise, care apar brusc, după o incubație scurtă, după consumarea unui aliment contaminat) și *date de laborator.*

Examenele bacteriologice duc la identificarea germenului etiologic intr-un procent din cazuri. Se efectuează culturi din alimentul incriminat, din vărsăturile și fecalele bolnavilor, eventual se recoltează și hemoculturi. Culturile se fac pe medii selective speciale separat, pentru salmonele, pentru stafilococ și pentru anaerobi. Uneori, este necesară determinarea capacității toxigene a germenului izolat (de ex., stafilococ).

Diagnosticul *diferențial* se face cu toate bolile care produc în mod acut tulburări digestive, mai ales vărsături, dureri abdominale, diaree și febră. Este foarte ușor, în izbucnirile epidemice, și uneori mai dificil, în cazurile sporadice, în care diagnosticul se bazează numai pe datele clinice și examenele de laborator, care pot duce la izolarea agentului etiologic.

În diagnosticul diferențial, intră în discuție, următoarele entități :

— *Dizenteria bacteriană* prezintă de multe ori scaune mucosanguinolente, cu tenesme și mai rar cu vărsături. Coprocultura evidențiază germenii din grupul *Shigella.*

— Alte *gastroenterocolite acute bacteriene.* Enterocolita cu *E. coli* apare mai ales la copii sub 2 ani, cu diaree apoasă, cu scaune verzui, lipicioase, fără vomismente. Enterocolita cu *Yersinia enterocolitica* apare mai frecvent în sezonul rece ; manifestările pot fi de pseudoapendicită, iar evoluția trenantă. Enterocolita cu *Campylobacter foetus* debutează cu febră și dureri periombilicale și diaree cu scaune uneori sanguinolente și mai rar vărsături.

— *Gastroenteritele virale,* în afară de febră, vărsături și diaree, pot prezenta și erupții maculopapuloase. Examenele speciale virusologice (electronooptic al fecalelor etc.) pot confirma etiologia virală.

— *Holera* prezintă diaree apoasă, profuză, cu pierderi mari de lichide, care duc repede la șoc. Scaunele sînt clare, inodore, cu grăunțe asemănătoare orezului. Datele epidemiologice sînt esențiale. Coprocultura precizează diagnosticul.

— *Febra tifoidă* și *febrele paratifoide* prezintă febră prelungită în platou, splenomegalie, stare tifică, diareea (dacă există) fiind pe plan secundar. Hemocultura, coprocultura precizează etiologia.

— *Hepatita virală acută*, în perioada preicterică, prezintă anorexie, vărsături, fără diaree, astenie, hipercromia urinilor, decolorarea scaunelor, prezența elementelor biliare în urină și transaminazele mult crescute în ser.

— *Apendicita acută* prezintă durere dominantă în fosa iliacă dreaptă, eventual cu apărare a peretelui abdominal, leucocitoză.

— *Gripa* se deosebește prin faptul că predomină fenomenele generale, febra, astenia, miagliile, cefaleea, fără diaree. Datele epidemiologice sînt esențiale.

— *Intoxicația* cu ciuperci se diferențiază ușor prin anamneză. Predomină vărsăturile, fără diaree.

— *Intoxicația cu substanțe organofosforate* prezintă mioclonii, mioză, tulburări respiratorii.

— *Diareea prin insuficiențe secretorii* (gastrice sau pancreatice) este de obicei cunoscută în antecedentele bolnavului, boala evoluînd cu puseuri, generate de nerespectarea regimului alimentar.

8.4.5. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Tratamentul trebuie individualizat, în funcție de aspectul clinic, etiologic și de particularitățile biologice ale bolnavului.

Tratamentul igienodietetic. Repausul la pat trebuie respectat pe toată perioada acută a bolii.

Regimul alimentar se adaptează vîrstei și situației clinice. În prima zi de boală, dieta este hidrică, cu soluție „Gesol“ (vezi pag. 288) și/sau supă de morcovi strecurată, ceai de mentă, apă de orez. În următoarele zile, odată cu încetarea vărsăturilor, ameliorarea scaunelor și a stării generale, se introduc treptat în alimentație, la copilul pînă la 6 luni, preparate dietetice de lapte, iar la copilul mai mare brînză de vaci, orez, făinoase, carne.

Tratamentul etiologic cu *antibiotice* nu este necesar în toxiinfecțiile alimentare determinate de enterotoxine (stafilococică, Cl. perfringes).

În *toxiinfecțiile alimentare cu salmonele,* antibioticele sînt indicate la nou-născut și la sugari, pentru a evita tendința la diseminare a salmonelelor, posibilă la această vîrstă. La copilul mare, tratamentul antibacterian nu este indispensabil, deoarece poate prelungi starea de eliminator de germeni, prin favorizarea producerii unor dismicrobisme intestinale. Totuși, la copiii din colectivități, tratamentul cu substanțe antimicrobiene este necesar pînă la negativarea coproculturii.

— *Gastroenteritele virale*, în afară de febră, vărsături și diaree, pot prezenta și erupții maculopapuloase. Examenele speciale virusologice (electronooptic al fecalelor etc.) pot confirma etiologia virală.

— *Holera* prezintă diaree apoasă, profuză, cu pierderi mari de lichide, care duc repede la șoc. Scaunele sînt clare, inodore, cu grăunțe asemănătoare orezului. Datele epidemiologice sînt esențiale. Coprocultura precizează diagnosticul.

— *Febra tifoidă* și *febrele paratifoide* prezintă febră prelungită în platou, splenomegalie, stare tifică, diareea (dacă există) fiind pe plan secundar. Hemocultura, coprocultura precizează etiologia.

— *Hepatita virală acută*, în perioada preicterică, prezintă anorexie, vărsături, fără diaree, astenie, hipercromia urinilor, decolorarea scaunelor, prezența elementelor biliare în urină și transaminazele mult crescute în ser.

— *Apendicita acută* prezintă durere dominantă în fosa iliacă dreaptă, eventual cu apărare a peretelui abdominal, leucocitoză.

— *Gripa* se deosebește prin faptul că predomină fenomenele generale, febra, astenia, miagliile, cefaleea, fără diaree. Datele epidemiologice sînt esențiale.

— *Intoxicația* cu ciuperci se diferențiază ușor prin anamneză. Predomină vărsăturile, fără diaree.

— *Intoxicația cu substanțe organofosforate* prezintă mioclonii, mioză, tulburări respiratorii.

— *Diareea prin insuficiențe secretorii* (gastrice sau pancreatice) este de obicei cunoscută în antecedentele bolnavului, boala evoluînd cu puseuri, generate de nerespectarea regimului alimentar.

8.4.5. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Tratamentul trebuie individualizat, în funcție de aspectul clinic, etiologic și de particularitățile biologice ale bolnavului.

Tratamentul igienodietetic. Repausul la pat trebuie respectat pe toată perioada acută a bolii.

Regimul alimentar se adaptează vîrstei și situației clinice. În prima zi de boală, dieta este hidrică, cu soluție „Gesol" (vezi pag. 288) și/sau supă de morcovi strecurată, ceai de mentă, apă de orez. În următoarele zile, odată cu încetarea vărsăturilor, ameliorarea scaunelor și a stării generale, se introduc treptat în alimentație, la copilul pînă la 6 luni, preparate dietetice de lapte, iar la copilul mai mare brînză de vaci, orez, făinoase, carne.

Tratamentul etiologic cu *antibiotice* nu este necesar în toxiinfecțiile alimentare determinate de enterotoxine (stafilococică, Cl. perfringes).

În *toxiinfecțiile alimentare cu salmonele*, antibioticele sînt indicate la nou-născut și la sugari, pentru a evita tendința la diseminare a salmonelelor, posibilă la această vîrstă. La copilul mare, tratamentul antibacterian nu este indispensabil, deoarece poate prelungi starea de eliminator de germeni, prin favorizarea producerii unor dismicrobisme intestinale. Totuși, la copiii din colectivități, tratamentul cu substanțe antimicrobiene este necesar pînă la negativarea coproculturii.

Cînd este indicat, se utilizează una din substanţele antimicrobiene eficientă pe salmonele (după antibiogramă) : cotrimoxazol, colistină, furazolidonă, neomicină, ampicilină, cloramfenicol.

În cazurile uşoare, se pot administra substanţe eubiotice intestinale (*Mexaform*, Intestopan, *Saprosan)*.

Tratamentul patogenic. Reechilibrarea hidroelectrolitică se face pe cale orală, în formele uşoare şi medii, sau/şi parenteral, în formele grave. (vezi şi *8.1.4.)*. În şoc, este indicat hemisuccinatul de hidrocortizon, în perfuzie intravenoasă.

Tratamentul simptomatic. La copil, se poate administra ca antiemetic *clorpromazină (Clordelazin*, Plegomazin), 1—2 mg/kilocorp/zi. Antispasticele vor fi utilizate cu prudenţă la copil ; se poate indica tinctura de beladonă 1 picătură/an vîrstă/zi, în ceai.

Profilaxie. *Măsurile în focar* cuprind depistarea bolnavilor şi a suspecţilor şi internarea în spital a formelor severe. Ancheta epidemiologică trebuie să conducă la identificarea alimentului incriminat, care va fi scos imediat din consum şi din care se fac examene bacteriologice, pentru identificarea agentului etiologic. Se recoltează probe de fecale, lichid de vărsătură, sînge în acelaşi scop. Raportarea se face telefonic, cînd focarul depăşeşte 5 cazuri.

Măsuri permanente. Controlul alimentelor urmăreşte : folosirea numai de carne supusă controlului sanitar, controlul produselor vegetale, supravegherea sacrificării animalelor, controlul riguros al laptelui şi al produselor lactate (transport, manipulare, depozitare) ; spălarea la robinet a zarzavaturilor şi a fructelor, care se consumă crude; evacuarea rezidiilor lichide la reţeaua de canalizare.

Produsele crude trebuie păstrate separat de cele preparate. Produsele alimentare trebuie păstrate sub +5° sau peste +65°, pentru mîncărurile care se consumă calde. Probele de alimente se păstrează 36 de ore între +5° şi +8°, cîte 100 grame din toate felurile servite în unităţile de alimentaţie colectivă.

Controlul personalului trebuie efectuat la angajare şi periodic, mai ales în cazul celor din alimentaţie, prin coproculturi şi examen general.

BIBLIOGRAFIE

ASSERKOFF B., BENNETT V. — Treatment of Salmonella Enteritis, *New Engl, J. Med.*, 1969, 281, 636.

DACK G. — Current Status in Microbial Food Poisoning, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 172, 929.

DIXON H. — The Effect of Antibiotic Treatment of the Duration of S. typhi murium by Children, *Brit. med. J.*, 1965, 2, 1 343.

GAVRILĂ I. şi colab. — Epidemie de toxiinfecţie alimentară cu salmonele rar semnalate în ţara noastră, *Microbiologia (Buc.)*, 1967, 6, 537.

HUGHES J. şi colab. — Food-Borne Disease Outbreaks in the U.S., 1973, *J. Infect. Dis.*, 1975, 132, 224.

NESTORESCU N., POPOVICI MARCELA — Toxiinfecţiile alimentare, Ed. medicală, Bucureşti, 1959.

POPOVICI MARCELA şi colab. — Foyer épidemique de toxiinfection alimentaire à Proteus, *Arch. Roum. Path. exp.*, 1969, 28, 195.

ROWE B. şi colab. — Outbreak of Gastro-enteritis due to Salmonella virchow in a Maternity Hospital, *Brit. med. J.*, 1969, 3, 561.

THATCHER F. S. — The Bacterial Food Toxina, *Canad. med. Ass. J.*, 1966, 94, 582.
TELNICEANU A. și colab. — Aspecte epidemiologice privind salmonelozele în orașul București, *Microbiologia (Buc.)*, 1967, 6, 525.
TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.
TURPIN J., DE LAUTURE H. — Toxiinfections alimentaires, *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 15, 2, 191.
TUDOR V. și colab. — Toxiinfecție alimentară cu Cl. perfrigens, *Microbiologia (Buc.)*, 1973, 2, 125.
VOICULESCU M. — Boli infecțioase, Ed. medicală, București, 1981.
VOICULESCU M. și colab. — Toxiinfecție alimentară cu S. enteritidis, *Arch. roum. Path. exp.*, 1956, 198.

8.5. BOTULISMUL

Conf. dr. CL. TAINDEL

Botulismul, intoxicație alimentară rezultată din ingestia unor alimente care conțin toxina botulinică preformată în alimente, este caracterizată prin fenomene gastrointestinale moderate, cu predominanța manifestărilor neurologice și cu evoluție gravă.

În afară de forma „clasică“ de botulism, definită mai sus, au fost descrise recent botulismul plăgilor (infectarea plăgilor cu bacilul botulinic, acesta eliberînd toxine în plagă) și botulismul sugarilor (toxina botulinică se formează în intestinul sugarilor din bacilii botulinici ingerați odată cu alimentul).

8.5.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Etiologie. *Bacilul botulinic* sau *Clostridium botulinum* este strict anaerob, grampozitiv, ciliat. Formează spori extrem de rezistenți, care rezistă 3—6 ore la 100°. Autoclavarea la 120° distrug sporii în 30 de minute.

Bacilul botulinic se multiplică în anaerobioză, găsind condițiile cele mai favorabile în conservele închise ermetic. Sub formă de spori, este foarte răspîndit în natură, găsindu-se în sol, pe legume, fructe, în intestinul animalelor și al peștilor.

Clostridium botulinum prezintă 7 tipuri *(A, B, C, D, E, F* și *G)*, fiecare producînd o toxină antigenic distinctă. Din acestea, 4 tipuri *(A, B, E,* și *F)* produc, în principal, boala la om. Tipurile *C* și *D* produc botulism la păsări și la mamifere, iar tipul *G* nu are legătură cu cazuri de boală.

Toxina botulinică este cea mai puternică toxină cunoscută. Este termolabilă, fiind distrusă în 10 minute prin fierbere (100°) și în 3 minute la 120°.

Epidemiologie. *Răspîndirea* botulismului este pe întregul glob.

Sursa de infecție este constituită din sol și intestinul unor animale și al unor pești.

Transmiterea la om se face prin alimente, care conțin toxină preformată. Alimentele, care pot transmite botulismul, sînt în special conservele de carne, de pește, de fructe și de legume, insuficient spălate și sterilizate. Cel mai mare risc îl au conservele de casă, mai ales cele de vegetale, deoarece în această situație modul de preparare este mai des defectuos. Extrem de rar, pot fi contaminate și conservele preparate pe cale industrială, cînd acestea sînt insuficient sterilizate. Carnea afumată, şunca preparată în casă, cîrnaţii pot, de asemenea, transmite intoxicaţia botulinică.

În condiţii de anaerobioză, în alimentele mai sus amintite, bacilii botulinici elaborează exotoxina botulinică ; de obicei, enzimele secretate de bacilii botulinici alterează alimentul ca gust şi miros, determinînd producerea de acid butiric, cu bombarea capacului cutiei de conserve. Toxina de tip *E* poate să nu modifice aspectul conservei, aceasta avînd un aspect normal. Toxina de tipul *A* şi *B*, este elaborată de obicei în conserve de legume, fructe şi produse de carne. Tipul *E* de toxină este elaborat de obicei în conserve de peşte, produse de peşte şi de ciuperci. Tipul *F* de toxină se produce mai ales în produsele de vînat supuse uscării.

Botulismul plăgilor se realizează prin infectarea de către bacilii botulinici a plăgilor, în special a plăgilor membrelor şi a fracturilor deschise. Sporii de bacili botulinici pătrunşi în plagă germinează şi se multiplică, elaborînd toxina botulinică, care produce intoxicaţia botulinică.

Botulismul sugarilor apare între vîrsta de 1 lună şi 8 luni. Alimentarea poate fi naturală sau artificială. De obicei, este vorba de tipul *B* de toxină. S-a putut demonstra producerea acestei boli prin consumul de miere. Extinderea reală a acestei boli nu este bine cunoscută. Este posibil să fie o legătură între botulismul sugarilor şi sindromul de moarte subită a sugarilor.

Receptivitatea faţă de botulism este generală, dar numărul de cazuri este foarte mic, depinzînd de obiceiurile culinare şi de numărul de persoane expuse. Intoxicaţia alimentară botulinică este mai frecventă la femei. Botulismul plăgilor este mai frecvent la bărbaţii tineri.

Boala apare sporadic, în focare familiale sau în colectivităţi mai largi, după numărul persoanelor care au consumat alimentul contaminat.

Patogenie. *Exotoxina botulinică,* ingerată odată cu alimentul (în intoxicaţia alimentară botulinică) sau resorbită la nivelul plăgilor (în botulismul plăgilor) sau produsă în intestin (în botulismul sugarului), este absorbită şi difuzează pe cale sanguină şi limfatică în tot organismul. La nivelul tubului digestiv, provoacă o iritaţie şi leziuni ale mucoasei. Toxina difuzată în organism produce leziuni de degenerescenţă în diferite organe, mai ales în sistemul nervos.

Toxina botulinică interferează eliberarea de acetilcolină la nivelul terminaţiilor nervoase postganglionare, presinaptice ale joncţiunii mioneurale. Se realizează, astfel, un tablou de miastenie cu paralizii musculare. Dacă toxina se află în concentraţie mare, se poate afecta şi sistemul nervos central, mai ales în mezencefal, bulb şi măduvă.

8.5.2. TABLOU CLINIC

Incubaţia este în medie de 18—36 de ore, cu limite extreme de la 4 ore pînă la 8 zile. Cu cît incubaţia este mai scurtă, evoluţia este mai severă.

Debutul este progresiv. Boala începe cu stare de oboseală, stare de rău general, cefalee, ameţeli, greţuri, rareori vărsături, dureri abdominale și cu totul tranzitorii, diaree. Deseori, apare constipație și meteorism abdominal.

În *perioada de stare,* bolnavul prezintă o diminuare evidentă a secrețiilor faringiene, salivare și lacrimale. Mucoasele sînt uscate, hiperemice. Pe fondul unei astenii accentuate, dar cu conștiența păstrată, sensibilitatea și senzoriul păstrate, apar *paralizii musculare* de tip flasc, simetrice, cu reflexele osteotendinoase păstrate. Cele mai frecvente sînt paraliziile oculare, exprimate prin oftalmoplegie, diplopie, midriază, strabism, ptoză palpebrală, pierderea reflexului de acomodare la distanță. Apar, de asemenea, paralizii faringiene cu disfagie, alterarea reflexului de deglutiție. Vocea este răgușită, vorbirea este dificilă (disartrie). Pot să apară și paralizii ale diferiților mușchi. Paralizia mușchilor gîtului nu mai permite controlul poziției gîtului și capului. Paraliziile musculare pot să apară și la membre, dar cele mai grave sînt paraliziile musculaturii respiratorii, ceea ce poate duce la insuficiență respiratorie acută.

Din simptomatologia clinică, merită a fi reținute, în mod deosebit: absența febrei, sărăcia semnelor digestive, păstrarea conștienței și simetria leziunilor neurologice.

Botulismul plăgilor, determinat de obicei de tipul *A,* are o incubație mai lungă. Semnele digestive sînt absente. Sînt prezente restul semnelor, mai ales cele nervoase.

Botulismul sugarilor debutează cu constipație, urmată după puțin timp de somnolență, dificultăți la supt, voce slăbită, diminuarea reflexului de deglutiție, hipotonie musculară, ptoză palpebrală și oftalmoplegie. Poate să apară insuficiență respiratorie sau chiar stop respirator, necesitînd terapie intensivă și respirație asistată.

Evoluția este variabilă, în raport cu modul de îmbolnăvire, tipul și cantitatea de toxină, susceptibilitatea individuală, durata perioadei de incubație, precocitatea diagnosticului și a instituirii tratamentului adecvat. De obicei, evoluția este severă. Moartea survine în 7—10 zile, ca rezultat al paraliziei respiratorii sau al bronhopneumoniei. Există și forme extrem de grave, cu moarte în 24 de ore. Formele medii și ușoare se pot vindeca fără sechele, dar lent. Astenia și tulburările oculare pot persista cîteva luni. Mortalitatea era înainte de 60%; acum, grație posibilităților de terapie intensivă este de numai 23%. Botulismul sugarilor este considerat ca una din cauzele de moarte subită a sugarilor.

8.5.3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv este sugerat de *date clinice* (absența febrei, paralizii de nervi cranieni, mai ales oculari, midriază, uscăciunea mucoaselor) și *date epidemiologice* (consumul unui aliment posibil de a fi contaminat, mai ales conserve, în care se realizează condiții de anaerobioză).

În botulismul plăgilor, trebuie făcută legătura între existența unei plăgi și semnele clinice de botulism. În botulismul sugarilor, consumul de miere, asociat cu slăbiciuni musculare inexplicabile, oftalmoplegie, disfagie și stop respirator sugerează diagnosticul.

Examenele de laborator confirmă diagnosticul de botulism, și anume :

— Izolarea bacilului botulinic se poate face prin culturi pe medii anaerobe din alimentul incriminat, din lichidul de vărsătură sau din scaunul bolnavului.

— Evidențierea toxinei botulinice în serul sanguin al bolnavului se face injectînd intraperitoneal la șoareci 0,4—1 ml ser sanguin de la bolnav. Toxina botulinică a putut fi evidențiată în sîngele bolnavilor și după 3 săptămîni de la începutul bolii. Determinarea tipului de toxină se face injectînd șoareci protejați, în prealabil, cu un anumit tip de ser antibotulinic (antitoxină).

Diagnosticul diferențial se face cu :

— *Sindromul Guillain-Barré* (poliradiculonevrita) este caracterizat prin paralizii ale membrelor, modificări caracteristice ale L.C.R., fără paralizii oculare.

— *Poliomielita* este caracterizată prin paralizii de tip flasc, asimetrice, care cuprind mai ales rădăcina membrelor, cu reflexe osteotendinoase absente, urmate de hipotrofii musculare, fără paralizii oculare.

— *Polinevrita difterică* urmează, de obicei, după o angină. De obicei, există paralizie de văl palatin unilaterală. Paraliziile de nervi rahidieni (radial, cubital, sciatic popliteu) se caracterizează prin paralizie flască, cu absența reflexelor osteotendinoase.

— *Miastenia gravis*, prezintă ptoză palpebrală și interesarea frecventă a mușchilor faciali, intercostali și a altor mușchi. Paraliziile se ameliorează în repaus și se exacerbează prin mișcări repetate.

— *Encefalita acută* prezintă febră, convulsii, conștiența alterată, semne de localizare neurologică.

— *Intoxicația alimentară cu stafilococ enterotoxinic* sau *Clostridium perfringens* se diferențiază prin intensitatea fenomenelor digestive, durata scurtă a lor și lipsa fenomenelor neurologice.

— *Intoxicația cu ciuperci* se diferențiază prin intensitatea fenomenelor digestive (dureri abdominale, vărsături, diaree) și prezența insuficienței hepatice.

— Diferite *intoxicații* (atropină, alcool etilic, oxid de carbon) se diferențiază prin prezența semnelor specifice acestor intoxicații.

8.5.4. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Botulismul este o boală de internare obligatorie în spitalul sau în secția de boli infecțioase și de declarare obligatorie nominală.

Tratamentul se face de urgență, în secția de terapie intensivă.

Îndepărtarea toxinei botulinice încă neabsorbită din tractul digestiv se face prin spălături gastrice și purgativ salin, eventual clismă purgativă. În botulismul plăgilor, se face tratament local.

Prevenirea formării, în continuare, de toxină botulinică se face prin administrarea de antibiotice eficiente pe bacilul botulinic, mai ales în caz de botulism al plăgilor sau în botulismul sugarilor.

Tratamentul specific care trebuie aplicat foarte urgent, se face cu *antitoxină botulinică* (ser antibotulinic). La început, cînd nu se cu-

Examenele de laborator confirmă diagnosticul de botulism, şi anume :

— Izolarea bacilului botulinic se poate face prin culturi pe medii anaerobe din alimentul incriminat, din lichidul de vărsătură sau din scaunul bolnavului.

— Evidenţierea toxinei botulinice în serul sanguin al bolnavului se face injectînd intraperitoneal la şoareci 0,4—1 ml ser sanguin de la bolnav. Toxina botulinică a putut fi evidenţiată în sîngele bolnavilor şi după 3 săptămîni de la începutul bolii. Determinarea tipului de toxină se face injectînd şoareci protejaţi, în prealabil, cu un anumit tip de ser antibotulinic (antitoxină).

Diagnosticul diferenţial se face cu :

— *Sindromul Guillain-Barré* (poliradiculonevrita) este caracterizat prin paralizii ale membrelor, modificări caracteristice ale L.C.R., fără paralizii oculare.

— *Poliomielita* este caracterizată prin paralizii de tip flasc, asimetrice, care cuprind mai ales rădăcina membrelor, cu reflexe osteotendinoase absente, urmate de hipotrofii musculare, fără paralizii oculare.

— *Polinevrita difterică* urmează, de obicei, după o angină. De obicei, există paralizie de văl palatin unilaterală. Paraliziile de nervi rahidieni (radial, cubital, sciatic popliteu) se caracterizează prin paralizie flască, cu absenţa reflexelor osteotendinoase.

— *Miastenia gravis,* prezintă ptoză palpebrală şi interesarea frecventă a muşchilor faciali, intercostali şi a altor muşchi. Paraliziile se ameliorează în repaus şi se exacerbează prin mişcări repetate.

— *Encefalita acută* prezintă febră, convulsii, conştienţa alterată, semne de localizare neurologică.

— *Intoxicaţia alimentară cu stafilococ enterotoxinic* sau *Clostridium perfringens* se diferenţiază prin intensitatea fenomenelor digestive, durata scurtă a lor şi lipsa fenomenelor neurologice.

— *Intoxicaţia cu ciuperci* se diferenţiază prin intensitatea fenomenelor digestive (dureri abdominale, vărsături, diaree) şi prezenţa insuficienţei hepatice.

— Diferite *intoxicaţii* (atropină, alcool etilic, oxid de carbon) se diferenţiază prin prezenţa semnelor specifice acestor intoxicaţii.

8.5.4. TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Tratament. Botulismul este o boală de internare obligatorie în spitalul sau în secţia de boli infecţioase şi de declarare obligatorie nominală. Tratamentul se face de urgenţă, în secţia de terapie intensivă.

Îndepărtarea toxinei botulinice încă neabsorbită din tractul digestiv se face prin spălături gastrice şi purgativ salin, eventual clismă purgativă. În botulismul plăgilor, se face tratament local.

Prevenirea formării, în continuare, de toxină botulinică se face prin administrarea de antibiotice eficiente pe bacilul botulinic, mai ales în caz de botulism al plăgilor sau în botulismul sugarilor.

Tratamentul specific care trebuie aplicat foarte urgent, se face cu *antitoxină botulinică* (ser antibotulinic). La început, cînd nu se cunoaşte tipul de toxină, se administrează ser antibotulinic polivalent, în doză de 100 000—200 000 U.A. Dacă se cunoaşte tipul de toxină, se administrează ser antibotulinic monovalent, în aceeaşi doză. Deoarece toxina poate persista pînă la 30 de zile în organism, seroterapia antibotulinică se aplică în orice moment al bolii, bineînţeles fiind cu atît mai eficace, cu cît administrarea este mai precoce.

Guanidina, în doză de 15—30 mg/kilocorp/zi, poate avea efect favorabil, prin favorizarea eliberării de acetilcolină, acţionînd antagonic faţă de toxina botulinică. Eficacitatea guanidinei este discutabilă.

Susţinerea funcţiilor vitale este esenţială : menţinerea echilibrului hidroelectrolitic, metabolic şi caloric, aspirarea secreţiilor, tratamentul insuficienţei respiratorii acute prin intubaţie sau traheostomie cu respiraţie asistată.

Profilaxie. Are în vedere *educaţia sanitară*, privind corecta preparare a conservelor atît în industrie, cît şi în cea casnică, consumarea după o încălzire sau preparare termică adecvate. Alte măsuri profilactice sînt : îndepărtarea alimentelor suspecte, controlul alimentelor din alimentaţia publică, tratamentul corect al plăgilor pentru botulismul plăgilor, evitarea consumării de miere crudă la sugari.

BIBLIOGRAFIE

ALEXANDER M. — Therapie des Botulismus, *Dtsch. med. Wschr.*, 1968, 45, 2, 177.

DOLMAN C. E., IDIA H. — Type E. Botulism : its Epidemiology Prevention and specific Treatment, *Canad. J. publ. Hlth.*, 1963, 54, 293.

ARNON ST. — Honey and other environmental risks for infant botulism. *J. Pediat.*, 1979, 2, 331.

KRUGMAN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, Ed. Mosby, 1981.

MERSON H., DOWELL R. — Epidem. clinical and laboratory aspects of wound botulism. *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1 005.

NESTORESCU N., POPOVICI MARCELA — Toxiinfecţiile alimentare, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

PACIFICO V. DE J. — Neuro-muscular physiology of wound botulism, *Arch. Neurol.*, 1973, 29, 425.

POTTGEN P., PILLEGASS L. — Botulism and sudden infant death, *Lancet*, 1977, I, 147.

RICHERT S. şi colab. — Leichte Verlaufsform einer Botulismintoxication. *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 2, 394.

SUDRE Y. şi colab. — Botulisme : conduite thérapeuthique. *Sem. Hôp. (Paris)*, 1975, 51, 807.

VAŢĂ ALLA şi colab. — Consideraţii clinice privind 16 cazuri de botulism (tip B), *Microbiologia (Buc.)*, 1968, 1, 55.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Bucureşti, 1981.

* * * — Botulism in infants, *Morbidity and Mortality*, 1976, 26, 269.

* * * — Botulism în S.U.A., 1899—1973, *C.D.C.* — S.U.A., 1974.

8.6. DIZENTERIA BACTERIANĂ

Conf. dr. CL. TAINDEL

Dizenteria acută bacteriană este o boală infecţioasă acută, determinată de variate specii ale genului *Shigella*, caracterizată prin febră, dureri abdominale, tenesme, scaune cu mucus, puroi şi sînge, larg răspîndită în lumea întreagă. Forme severe apar de obicei la vîrstele extreme, mai ales la sugari. Tabloul clinic de dizenterie poate fi produs și de alte bacterii, în special de specii de *Salmonella*.

Majoritatea cazurilor de dizenterie au, în prezent, o evoluție benignă.

8.6.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Bacilii dizenterici, genul *Shigella*, familia *Enterobacteriaceae*, sînt gramnegativi, imobili, nesporulați.

Genul *Shigella* este împărțit în 4 grupuri, tipizarea făcîndu-se cu seruri aglutinate, astfel :

— grupul *Shigella dysenteriae*, cu 10 serotipuri : *Sh. shigae* (tipul 1), *Sg. schmitzii* (tipul 2), subgrupul *Large-Sachs* (tipurile 3—10) ;

— grupul *Shigella flexneri*, cu 6 serotipuri (1—6) și cu subtipurile *a* și *b* ;

— grupul *Shigella boydii*, cu 15 serotipuri (1—15) ;

— grupul *Shigella sonnei* (1 serotip).

Răspîndirea geografică a diverselor specii și biotipuri de *Shigella* variază după zone geografice și în timp. Astfel, în estul Europei, în Asia, Africa și America Latină, domină *Sh. flexneri*. În apusul Europei și în S.U.A., domină *Sh. sonnei*.

În țara noastră, între 1950 și 1960, domina în etiologia dizenteriei *Sh. flexneri* (80,7%), urmată de *Sh. sonnei* (16%). Există o tendință de scădere a speciei *Sh. flexneri* (către 65%), cu creșterea corespunzătoare a speciilor de *Sh. sonnei* și mai puțin de *Sh. boydii*.

În culturi, bacilii dizenterici cresc ușor pe medii uzuale, dar mai ales pe medii speciale (Leifson, agar și dezoxicolat citrat, mediul Salmonella-Shigella, mediul Istrati-Meitert cu bilă uscată). Specia *Sh. dysenteriae* 1 *(Sh. shigae)* produce o exotoxină termolabilă și distinctă de antigenul somatic. Toate celelalte shigele conțin numai endotoxină, care produce leziuni intestinale și nervoase și eventual șocul endotoxinic.

Rezistența în mediul extern este apreciabilă, bacilii dizenterici putînd supraviețui : 1—2 săptămîni, pe rufe murdare ; 2 săptămîni, pe pîine, legume și fructe ; 6—24 zile, în lapte și produse lactate. Pe obiectele folosite de bolnav, (veselă, jucării), shigelele rezistă 3—4 zile. În apă, dizentericii rezistă în mod variat, între 5 și 38 de zile, iar în apa de mare rezistă 15 zile. În closete murdare, în condiții de umiditate și temperaturi favorabile, dizentericii pot trăi pînă la 17 zile.

Bacilii dizenterici sînt sensibili la acțiunea căldurii. La temperatura de 60°, mor în 10 minute. Sînt omorîți ușor de dezinfectante și în 15—30 minute într-o soluție de fenol 1%.

Se remarcă o tendință de creștere a rezistenței bacililor dizenterici față de variate antibiotice. Rezistența la antibiotice se datorește unui factor de rezistență termosensibil *(R)*, care se transmite genetic.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Dizenteria bacteriană are o răspîndire universală, de la tropice pînă în zonele arctice. Răspîndirea depinde de nivelul de sanitație al așezărilor umane, gradul de cultură, nivelul de trai și deprinderile igienice ale populației.

Morbiditate. În țările în curs de dezvoltare, dizenteria constituie o frecventă cauză de morbiditate și mortalitate, în special la copilul mic. O evaluare globală a morbidității reale este greu de făcut din cauza deficiențelor de integrare și raportare a cazurilor de la țară la țară. Oricum, morbiditatea prin dizenterie este în creștere în lumea întreagă. În țara noastră, morbiditatea înregistrată în ultimii ani este în medie de 80 de cazuri la 100 000 de locuitori.

Receptivitatea la dizenterie este generală. Morbiditatea cea mai ridicată se întîlnește la grupele mici de vîrstă. Vîrsta mică este deosebit de afectată, mai ales în colectivități de copii și în școli. Epidemii de dizenterie pot să apară în spitale de copii cu boli psihice cronice, în internate, în creșe, în spitalele de copii. Aprox. 2/3 din cazurile de dizenterie apar la copii.

În declanșarea dizenteriei, pot interveni factori care scad rezistența organismului : surmenajul, infecții intercurente îndeosebi intestinale, helmintiaze etc. Dizenteria este mai frecventă în sezonul cald (vara-toamna), căldura favorizînd răspîndirea infecției. În sezonul călduros, muștele favorizează răspîndirea generală, prin consumul de legume și fructe nespălate.

Sursa de infecție este constituită de bolnavi și de purtătorii sănătoși, care pot constitui 1—5% din populație. Bolnavii pot fi cu dizenterie manifestă sau cu o formă ușoară sau frustă sau cu dizenterie subacută și cronică. Bolnavii cu dizenterie cronică pot elimina chiar ani bacili dizenterici, mai ales în perioada de reacutizare a procesului.

Transmiterea se poate face prin contact direct cu produsele patologice provenite de la bolnavi și de la purtători sau indirect prin apă, alimente sau obiecte contaminate (clanțe de uși, scaune și closete). Un rol important în vehicularea bacililor dizenterici revine muștelor. Apa de băut contaminată (rețea fisurată, fîntîni contaminate) poate declanșa epidemii de dizenterie. Igiena deficitară personală, mîinile murdare, pot contribui la transmiterea prin contact între persoane, în familii și colectivități.

Imunitatea după dizenteria bacteriană este de scurtă durată și discutabilă. Recăderile și reîmbolnăvirile sînt frecvente, cu același tip de bacil dizenteric și mai frecvent cu alte tipuri.

8.6.2. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Bacilii dizenterici pătrund *pe cale orală* și ajung în intestin, unde se localizează și se multiplică, mai ales în intestinul gros. Bacilii dizenterici nu pătrund în sînge decît cu totul excepțional. Multiplicarea bacililor dizenterici are loc în *mucoasa intestinală* și acțiunea asupra mucoasei intestinale se realizează prin *endotoxine*. Atacul inițial este epiteliul intestinal și plexurile mucoasei intestinale. Prin reflexe locale, rezultă zone de anemie a mucoasei, tulburări de motilitate intestinală și inhibarea secrețiilor intestinale, ceea ce favorizează multiplicarea bacililor dizenterici.

Leziunile caracteristice produse sînt formate din zone de inflamație a mucoasei, cu apariția de mucus, zone de ulcerații și de necroză, acoperite uneori cu false membrane. Sediul maxim al leziunilor este localizat în *rect* și în *sigmoid*, fiind prezente, dar mai rare, și în restul colonului.

Iritația și leziunile mucoasei intestinale produc transsudarea abundentă de lichid, urmată de evacuări repetate de scaune afecaloide cu mult mucus, sînge și puroi. Se realizează astfel pierderi importante de apă și electroliți, cu tablouri variate de deshidratare și de dezechilibre hidroelectrolitice.

Shigella dysenteriae 1 (Sh. shigae) produce o *exotoxină*, cu acțiune enterotoxică și neurotoxică, care se resoarbe în sînge și acționează asupra sistemului nervos central, producînd o stare toxică severă. Ceilalți bacili dizenterici nu produc decît endotoxine, care acționează așa cum s-a arătat mai sus.

8.6.3. TABLOU CLINIC, COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Incubația este de 1—7 zile (de obicei, 2—4 zile).

Debutul este de obicei brusc, cu colici abdominale, scaune diareice, tenesme și modificarea rapidă a stării generale. Alteori, începe mai puțin acut, cu indispoziție generală, tulburări nedefinite abdominale, uneori vărsături ; limba este încărcată, bolnavul se plînge de lipsă de poftă de mîncare, are scaune neregulate, acuză oboseală, cefalee, mici frisoane și ascensiuni termice moderate. Aceste fenomene puțin alarmante durează cîteva ore sau 1—2 zile, după care bolnavul trece repede în perioada de stare a bolii.

În *perioada de stare,* scaunele devin mai numeroase, diareice la început, apoi întovărășite de mucus și sînge. Curînd, apar scaunele *tipic dizenterice,* caracterizate prin : scaune numeroase (20—50—100 și peste în 24 de ore), în cantitate redusă, compuse din mucozități și striuri sanguine sau cu insule de sînge, uneori cu aspect de o serozitate sanguinolentă, lipsite de materii fecale, cu miros fetid. Scaunul dizenteric, prin dimensiune și aspect, a fost comparat cu o spută mucosanguinolentă. Emisiunea scaunelor este imperioasă și însoțită de dureri, arsuri și contracturi dureroase ale porțiunii terminale a intestinului, cu tenesme rectale. Uneori, bolnavii se plîng și de tenesme vezicale.

Febra poate lipsi sau este moderată, neregulată, în jur de 38°.

Starea generală este afectată, predominînd fenomenele de deshidratare, intoxicație nervoasă și dureri abdominale cu colici. Fața devine palidă, slabă, cu ochi înfundați în fundul orbitelor, buzele uscate, limba saburală. Pulsul este frecvent și slab, tensiunea arterială scăzută. Bolnavul este intoxicat. Uneori, apar crampe musculare și oligurie.

Abdomenul este dureros și se poate simți în fosa iliacă stîngă o *coardă colică,* spastică și dureroasă. Ficatul și splina sînt în limite normale.

Tabloul sanguin poate arăta o ușoară *leucocitoză* cu polinucleoză. Viteza de sedimentare a hematiilor este ușor accelerată.

Perioada de declin și convalescență. Dacă bolnavul este tratat corect, de cele mai multe ori, în scurt timp (2—4 zile), scaunele se răresc, devin fecaloide, fără sînge, starea generală se ameliorează rapid, convalescența fiind de scurtă durată.

Vindecarea clinică nu împiedică totdeauna și dispariția bacililor dizenterici din scaun, bolnavii putînd rămîne *purtători convalescenți* de dizenterici, o perioadă variabilă de timp.

Dacă bolnavul nu este tratat, după 1—2 săptămîni, scaunele se pot rări treptat, încep să conțină materii fecale, apetitul reapare și bolnavii se pot vindeca. Mai des, însă, vindecarea se face mai greu și mai încet, convalescența întinzîndu-se săptămîni și luni de zile, întretăiată de recăderi și fenomene de colită spastică cronică sau rectocolită ulceroasă cu scaune formate, fecaloide, urmate de mici eliminări de puroi.

Uneori, boala poate trece în forma de *dizenterie cronică*, cu 3—6 scaune pe zi, dar care se pot transforma din cînd în cînd în puseuri dizenterice acute. Procesul dizenteric produce cu timpul o atrofie cicatriceală a mucoasei intestinului gros, cu tulburări funcționale, motorii și secretorii, ceea ce duce la un tablou de rectocolită cronică. Acești bolnavi rămîn deseori *purtători cronici de bacili* și joacă un rol epidemiologic însemnat în răspîndirea bolii.

În *formele grave*, netratate, fenomenele de intoxicație și de deshidratare progresează treptat și bolnavul devine din ce în ce mai palid, mai deshidratat, cu buzele arse și cianotice, cu ochii încercănați. Pierderea în greutate este considerabilă, producîndu-se o topire a maselor musculare. Astenia este extremă, bolnavii abia se mai pot mișca, sînt somnolenți sau au un delir liniștit, mai rar apar perioade de agitație. Apar contracturi musculare, uneori sughiț și bolnavii se sting treptat, în hipotermie și colaps.

Forme clinice. Formele ușoare sînt destul de frecvente. Debutul este puțin zgomotos, febra și tulburările generale lipsesc sau sînt neînsemnate, apetitul nu este modificat. Scaunele sînt în număr moderat, cu aspect seromucosanguinolent, uneori moi, fecaloide, care se normalizează în cîteva zile, după un tratament scurt sau chiar fără tratament deosebit.

Formele fruste nu pot fi diagnosticate decît prin coprocultură.

Formele grave prezintă o stare toxiinfecțioasă gravă, cu febră ridicată, azotemie, agravare rapidă. Pe lîngă fenomenele digestive, starea de toxemie severă și deshidratare masivă, apar și tulburări neuropsihice.

La sugar și la copilul pînă la 2 ani, dizenteria poate prezenta aspecte variate, de la formele fruste, atipice, pînă la forme fulgerătoare și toxice, manifestate prin convulsii, insuficiență circulatorie, deshidratare severă. În aceste forme clinice, letalitatea poate fi mai mare, pînă la 5%, mai ales cînd dizenteria survine pe un teren cu malnutriție proteincalorică importantă sau în prezența unor asocieri morbide.

Complicațiile au scăzut, ca incidență și severitate, grație substanțelor antimicrobiene. Totuși, la copil, pot să apară : otită medie, pneumonie. Septicemia cu bacili dizenterici sau cu alte bacterii apare, de asemenea, foarte rar, fiind determinată de scăderea rezistenței organismului.

Variate deficiențe de nutriție pot să apară, cînd evoluția dizenteriei este îndelungată și nu beneficiază de un tratament corespunzător. În această situație, evoluția se face către colită cronică ulceroasă.

Mortalitatea este mai mare la vîrste foarte mici, mai ales la copiii care trăiesc în instituții cu condiții igienico-sanitare deficitare. Terapia antibacteriană și metodele moderne de reechilibrare hidroelectrolitică au condus la scăderea mortalității, ca și la scăderea incidenței și severității complicațiilor. Mortalitatea variază cu perioada și locul unde este analizată. *Shigella sonnei* determină rareori infecții fatale.

Letalitatea era de 5—25% înainte de tratamentul antibacterian ; astăzi, a scăzut sub 1%. Cazurile mortale apar mai ales la sugari și copii mici cu tulburări de nutriție.

8.6.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Cazurile tipice cu febră și diaree, scaune mucosanguinolente nu prezintă dificultăți de diagnostic, care apar în cazurile cu diaree apoasă, fără semne generale, ca și în cazurile cu debut atipic. Diagnosticul poate fi sugerat de prezența scaunelor cu mucus, sînge și puroi.

Examenul microscopic al scaunului arată prezența de leucocite polinucleare și hematii.

Rectosigmoidoscopia arată inflamația intensă a mucoasei, care sîngerează ușor, prezența unei membrane fibrinoase, zone de necroză sau ulcerații, din care se pot face culturi.

Coprocultura este indispensabilă atît pentru confirmarea suspiciunii clinice, cît și pentru depistarea numeroaselor forme atipice și fruste. Culturile se fac din scaunul emis spontan și din probe recoltate din rect (cu sonda Nélaton) sau din sigmoid (prin rectoscop). Însămînțarea trebuie să se facă imediat din materialul proaspăt recoltat pe medii selective pentru Shigella-Salmonella sau pe mediul cu dezoxicolat-citrat-geloză.

Examenele serologice (cercetarea aglutininelor antidizenterice serice, în dinamică) pot fi folosite pentru confirmarea diagnosticului, numai în lipsa posibilității de a efectua coprocultura.

Diagnosticul diferențial, la copil, se face cu următoarele afecțiuni :

— *Dizenterie amibiană* are debut insidios, scaunele au o frecvență mai mică decît în dizenteria bacteriană ; în scaun, predomină mucusul și apoi devin mucosanguinolente. La rectosigmoidoscopie, se constată ulcerații cu margini bine conturate. Sînt utile și datele epidemiologice (bolnav sosit direct dintr-o zonă endemică). Diagnosticul se confirmă prin evidențierea amibei în scaun, prin examen microscopic direct sau prin culturi și teste de patogenitate (pe șobolan și hamster). De asemenea, se pot face examene serologice, prin reacția de imunofluorescență indirectă.

— *Enterocolitele acute infecțioase* de altă etiologie *(Salmonella, E. coli, Yersinia enterocolitica, Campylobacter foetus)* au scaunele fecaloide, iar în culturi se dezvoltă germenul respectiv (vezi şi cap. *8.1.*).

— *Enterocolitele acute virale* (rotavirusuri, enterovirusuri, adenovirusuri) apar în anotimpul rece ; în coproculturi nu se dezvoltă bacterii. Diagnosticul se confirmă prin imunoelectronomicroscopie şi examene serologice (vezi şi *8.1.6.*).

— *Toxiinfecţiile alimentare* (salmonele, stafilococ enterotoxic, clostridii) survin, de obicei, în izbucniri epidemice, la toţi cei care au consumat alimentul respectiv, după o incubaţie scurtă (ore). Domină vărsăturile, urmate de diaree cu scaune fecaloide verzui, urît mirositoare. În coprocultură, se dezvoltă germenul respectiv.

— *Holera* apare la cei care vin din ţări cu endemie de holeră, scaunele sînt apoase, cu aspect riziform, însoţindu-se de mari tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice. În coprocultură, se dezvoltă vibrionul holeric (vezi şi *8.7.*).

— *Enterocolitele acute secundare* se instalează brusc, fără antecedente dispeptice, cu febră mare. Clinic, se evidenţiază focarul infecţios primar (rinofaringian, otic, urinar, pulmonar, meningian etc.). Au tendinţă spontană la vindecare, odată cu vindecarea infecţiei parenterale, care le-a provocat. Infecţiile parenterale, care produc enterocolite secundare, par să fie în majoritatea cazurilor virale (în orice caz, infecţiile virale produc mult mai frecvent decît cele bacteriene).

— *Enterocolita după antibiotice* apare după administrarea îndelungată de antibiotice, mai ales cu spectru larg (în general, etiologia este stafilococică). Lincomicina sau clindamicina pot provoca apariţia enterocolitei ulceromembranoase severe, produsă de *Clostridium difficile*.

— *Enterocolitele produse de helmintiaze intestinale* sau de alte parazitoze intestinale se confirmă prin examenul coproparazitologic sau prin eliminarea spontană a paraziţilor.

— *Enterocolitele acute din intoxicaţii exogene* (ciuperci, arsenic, mercur) sau endogene (uremie) se diagnostică prin anamneză şi examen de laborator.

— *Diareea sugarului şi a copilului mic* constituită în mai multe entităţi clinice, cuprinse în sindromul de malabsorbţie, poate fi produsă de multiple cauze : afectarea motilităţii şi interferarea mixării alimentelor cu secreţiile pancreatice, biliare, intestinale, modificarea florei intestinale, tulburări funcţionale pancreatice, biliare, deficitul de dizaharidază etc. În această categorie, intră : enteropatia indusă de gluten (boala celiacă), malabsorbţia lactozei (intoleranţa ereditară la lactoză), malabsorţia zaharozei şi izomaltozei (intoleranţă ereditară la zaharoză şi izomaltoză), malabsorbţia glucozei şi galactozei, enteropatia cu pierdere de proteine, sensibilitatea la proteinele laptelui de vacă etc. Se deosebesc de dizenterie prin evoluţia cronică, cu repercusiuni asupra dezvoltării fizice şi psihice, scaune în general fără sînge, variabile calitativ şi cantitativ, în raport cu felul malabsorbţiei, lipsa febrei şi coprocultură negativă.

— *Rectocolita hemoragică* evoluează cronic în puseuri repetate. Rectosigmoidoscopia confirmă diagnosticul.

— *Invaginația intestinală* apare mai ales la vîrsta de 4—7 luni. Debutul este brusc, cu dureri abdominale episodice, violente, paroxistice, intermitente, scaune cu sînge. Tactul rectal evidențiază sînge pe mănușă ; tumoarea de invaginație se poate palpa în perioada crizelor. Examenul radiologic, prin irigoscopie baritată, confirmă diagnosticul. Intervenția chirurgicală este singura soluție, care trebuie făcută urgent.

— *Fisura anală, polipii rectali, hemoroizii* au scaun de consistență normal, dar mulat la exterior de sînge proaspăt. Rectosigmoidoscopia confirmă diagnosticul.

— *Tuberculoza intestinală* poate produce diaree în faza finală a tuberculozei. Anamneza și evidențierea localizărilor tuberculoase stabilește diagnosticul.

— *Neoplasmul colonului* sau al *rectului,* mai rar la copil, poate determina scaune sanguinolente. Rectosigmoidoscopia, endoscopia colonului confirmă diagnosticul.

8.6.5. TRATAMENT

Repausul la pat este indicat pe toată perioada acută a bolii.

Realimentarea începe, după reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică ; cînd aceste măsuri nu se impun, realimentarea începe după 24 de ore de dietă hidrică : soluția „Gesol“ (vezi pag. 288), supă de morcovi, zeamă de orez. Trebuie să înceapă precoce, chiar a 2-a zi sau cel mai tîrziu a 3-a zi, cu introducerea treptat crescîndă a unor produse dietetice. La copilul alăptat la sîn, se întrerupe această alăptare pentru 24 de ore. Se reia alimentația a 2-a zi cu supă de morcovi sau arobon și 20 g sîn muls la fiecare masă. În zilele următoare, se crește cantitatea de lapte de mamă cu 20 g, scăzîndu-se treptat cantitatea de supă de zarzavat sau arobon, pînă cînd se ajunge la masa integrală de lapte de mamă.

La sugarii alimentați artificial, după regimul hidric de 24 de ore, se începe realimentarea cu Eledon, Humana H sau Lacto, în cantități treptat crescînde, împreună cu supă de morcovi. Se începe cu 20—40 grame dintr-unul din preparatele dietetice mai sus amintite, împreună cu supa de morcovi, pînă la cantitatea necesară pe 24 de ore. Se crește treptat preparatul dietetic de lapte, astfel încît în 5—6 zile, sugarul să aibă masa integrală din acest produs. Pentru evitarea apariției tulburărilor digestive, după externarea din spital, se are în vedere înlocuirea treptată a produsului dietetic (Eledon, Humana H) cu un lapte care este disponibil acasă.

Pentru copiii peste vîrsta de sugar, după 1 zi de regim hidric cu „Gesol“, supă de morcovi sau apă de orez, se începe realimentarea cu brînză de vaci, supă de zarzavat, paste făinoase, pîine prăjită și, ulterior, și carne fiartă sau friptă (mixată pentru cei mici).

Tratamentul antimicrobian se începe paralel cu această dietă. Se folosește una din substanțele antimicrobiene cu acțiune intestinală și active pe *Shigella.* La copil, se utilizează cel mai des *cotrimoxazolul* (5 mg trimetoprim/kilocorp/zi, în 2 prize egale la 12 ore) sau *furazolidona* (10 mg/kilocorp/zi) sau *colistina* (150 000 U/kilocorp/zi, în 4 prize egale la 6 ore). Dacă s-a efectuat antibiograma bacilului dizenteric, izolat prin coprocultură, se modifică — dacă este cazul — tratamentul după sensibilitatea germenului. Dacă nici una din aceste 3 substanțe antimicrobiene nu se dovedește eifcientă, se poate recurge la *neomicină* (50—100 mg/kilocorp/zi, în 4 prize egale, la 6 ore) sau la *acid nalidixic* (50—100 mg/kilocorp/zi, în prize egale la 6 ore). La nou-născut, cea mai bine suportată și indicată este *colistina.*

Durata tratamentului cu antibiotice este de 4—6 zile. La nevoie, în raport cu evoluția clinică, se poate schimba antibioticul sau prelungi terapia.

„Dezinfectantele intestinale“ (Saprosan, Mexaform, Intestopan) pot fi și ele utilizate în unele situații (vezi și *8.1.4.*).

Terapia patogenică este indispensabilă în cazurile grave. Reechilibrarea hidroelectrolitică, obligatorie, în cazurile cu sindrom de deshidratare de peste 5%, se poate face pe cale orală sau prin perfuzie endovenoasă sau pe ambele căi (vezi și *8.1.4.1.* și *8.1.4.2.).*

La nevoie, se pot administra *corticosterozi* (hemisuccinat de hidrocortizon, 10—20 mg/kilocorp/zi, intravenos), în formele hipertoxice sau cu șoc endotoxinic.

Medicația simptomatică se utilizează mai rar la copil, singurul calmant intestinal utilizat fiind tinctura de beladonă, 1 picătură pe an vîrstă, în ceai, administrată periodic în cursul zilei.

Un medicament care și-a dovedit utilitatea este clorhidratul de loperamidă (Imodium) (vezi și *8.1.4.4.*).

În *dizenteria cronică,* se administrează o dietă bogată în proteine, factori nutritivi, vitamine, preparate de calciu. Clismele medicamentoase cu soluție de nitrofuran 1/5 000 sau cu untură de pește sau cu ceai de mușețel sînt uneori foarte eficiente.

8.6.6. PROFILAXIE

Măsuri în focar. Copiii bolnavi de dizenterie trebuie depistați cît mai precoce, izolarea în spital fiind obligatorie. În focar, se asigură dezinfecția continuă, pînă la evacuarea bolnavului, și terminală, după izolarea bolnavului, a camerei, lenjeriei, veselei, closetelor.

Contacții din focar, care lucrează în sectorul alimentar, în colectivități de copii, în spitale, la instalații centrale de apă, nu vor fi admiși în aceste sectoare de muncă pe o perioadă de 8—10 zile după ultimul contact presupus infectant.

Bolnavii cu dizenterie sînt eliberați din spitale, numai după efectuarea a 2 coproculturi la 2—3 zile interval, prima fiind efectuată la 24 de ore după întreruperea antibioticului. La ieșirea din spital, li se face educația sanitară.

Măsuri generale și permanente de prevenire și combatere a dizenteriei : descoperirea surselor de infecție, combaterea căilor de transmitere, prin măsuri de aplicare strictă a igienei în sectorul alimentar și în cele de aprovizionare cu apă, în colectivitățile de copii, creșe, cămine, internate, școli.

Profilaxia specifică activă cu *vaccin antidizenteric* a fost experimentată de variaţi cercetători, cu variate vaccinuri. Imunitatea în dizenterie fiind specifică de tip, este dificil a dispune la momentul oportun de vaccinul cu o anumită tulpină.

BIBLIOGRAFIE

BARBULESCU E. — Structura etiologică a dizenteriei bacilare şi sensibilitatea unor tulpini de antibiotice (1965—1967), *Viaţa med.*, 1968, 19, 1, 331.

BENA M., CANCIOVICI M. — Un caz de bacteriemie cu Sh. flexneri, *Microbiologia (Buc.)*, 1977, 22, 127.

BOGHIŢOIU GH. şi colab. — Dizenterie bacilară într-o colectivitate de copii neuropsihici, *Microbiologia (Buc.)*, 1972, 17, 417.

MORDEANU P. — Aspecte epidemiologice şi profilactice privind afecţiunile diareice şi dizenteria bacilară într-un sector din Bucureşti (1960—1967), *Microbiologia (Buc.)*, 1968, 6, 521.

CRISTIE B. A. — Infectious Diseases, Baccillary Dysentery, Ed. E. S. Livingstone, Edinburg-Londra, 1969.

DUPONT H., HORNICK R. — Adverse Effect of Lomotil Therapy in Shigellosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 226, 1 525.

FARRAR W. — Transferable Antibiotic Resistence Assoc. with an Outbreak of Shigellosis, *Ann. intern. Med.*, 1967, 67, 1 208.

GRVIFINKEL B. şi colab. — Antibiotics in Bacillary Dysentery, *J. Amer. med. Ass.*, 1953, 151, 1 157.

GAVRILĂ I. şi colab. — Probleme actuale ale dizenteriei bacteriene, *Microbiologia (Buc.)*, 1966, 6, 495.

ISTRATI G., MEITERT T. — Date de actualitate în dizenteria bacilară, *Microbiologie* (*Buc.*), 1961, 3, 231.

IONESCU GH., IENIŞTEA C. — Viabilitatea bacteriilor Sh. sonnei şi Sh. flexneri în derivate lactate acide, *Microbiologia (Buc.)*, 1964, 5, 445.

KEUSCH G., JACEWICZ M. — The Pathogenesis of Shigella Diarrhea, *J. infect. Dis.*, 1977, 135, 532.

KELEMEN L. şi colab. — Aspecte actuale privind clinica dizenteriei bacilare, *Microbiologia (Buc.)*, 1968, 2, 119.

KRUGMAN S. — Infectious Diseases of Children, Ed. a VII-a, Ed. Mosby, 1981.

LEONESCU M. — Teste chimioimunologice şi rolul rezistenţei bacteriene în dizenteria acută, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.

MEITERT T., MEITERT EUGENIA — Cercetări româneşti în dizenteria bacilară, *Microbiologia (Buc.)*, 1961, 3, 193.

NECEA GH. — Asupra dizenteriei în 1971, *Viaţa med.*, 1973, 20, 1 087.

NAKAMURA M. şi colab. — Survival of Shigella in Sea Water, *Nature* (Lond.), 1964, 39, 1 373.

NESTORESCU N. şi colab. — Epidemie de iarnă, produsă de Sh. flexneri, *Arch. roum., Epidemiol. (Stud. Cercet.)*, 1956, 151.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, *Ed. medicală*, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. şi colab. — Probleme actuale în tratamentul dizenteriei, *Viaţa med.*, 1968, 5, 313.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

VÂŢA ALLA şi colab. — Evoluţia sensibilităţii la antibiotice a tulpinilor de bacili dizenterici, *Microbiologia (Buc.)*, 1969, 4, 339.

***— Oral Shigellosis Vaccine, *J. Amer. med. Ass*, 1968, 206, 2 219.

8. 7. HOLERA

Conf. dr. CL. TAINDEL

Holera este o boală infecţioasă acută, produsă de vibrionul holeric, specifică omului, caracterizată clinic prin diaree, cu deshidratare masivă şi colaps algid şi evoluţie severă, deseori fatală.

Cunoscută de mult timp în India, holera s-a răspîndit în decursul timpului în lumea întreagă. Istoria acestei boli numără 7 pandemii, ultima evoluînd în zilele noastre. În cursul marilor pandemii din trecut, holera a fost provocată de *Vibrio cholerae*. Din anii 1961—1962, cînd începe a 7-a pandemie, holera a fost determinată de El Tor, un alt tip de vibrion holeric. Acest tip de holeră s-a întins în toată Asia, apoi în 1970 a trecut în Orientul Apropiat şi Mijlociu, în Turcia, Cehoslovacia şi în unele ţări africane, ajungînd pînă în America.

8.7.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE ŞI PATOGENIE

Etiologie. Vibrionul holeric, *Vibrio comma* sau *Vibrio cholerae*, face parte din familia *Vibrionaceae*, genul *Vibrio*.

Vibrionul holeric este un bacil gramnegativ, uşor încurbat, în formă de virgulă, în lungime de 2 μm, cu un flagel de extremitate, ceea ce îi conferă o mare mobilitate. Este aerob şi nu formează spori. Se cultivă uşor pe medii uzuale, cu reacţie alcalină, chiar pe apă peptonată simplă.

Vibrionul holeric conţine antigenul *O* somatic şi antigenul *H*. După antigenul *O*, genul *Vibrio* se împarte în 4 grupuri. Vibrionul holeric face parte din grupul O_1 ; în celelalte 3 grupuri, sînt clasificaţi alţi vibrioni, care nu aglutinează cu serul antiholeric anti-O_1, pentru acest motiv fiind denumiţi *vibrioni neaglutinabili* (NAG).

Vibrionul holeric are 4 serotipuri : Ogawa, Inaba, Hikojima şi serotipul IV.

Biotipul *El Tor*, se deosebeşte de vibrionul „clasic“, prin următoarele proprietăţi : este mai rezistent în mediul exterior, determină mai multe infecţii uşoare şi mai mulţi purtători sănătoşi. Aceste caractere au contribuit la răspîndirea lui recentă pe întregul glob.

Vibrionul holeric este sensibil la acţiunea căldurii şi la aciditatea sucului gastric. Dezinfectantele uzuale exercită o acţiune rapidă : fenolul 0,5% omoară vibrionul holeric în 10 minute, sublimatul coroziv îl omoară în cîteva minute, laptele de var şi clorul au la fel efecte bactericide. Durata de supravieţuire a vibrionului holeric clasic în afara organismului este variabilă, în raport cu temperatura, umiditatea, pH-ul şi conţinutul în substanţe organice al mediului ambiant.

Biotipul *El Tor* pare a fi mai dotat biologic decît cel „clasic“ ; astfel, el supravieţuieşte în mediul extern cîteva zile pe fructe şi pe legume crude, rezistă 1—2 săptămîni în carne şi în aer liber, rezistă 5—14 zile în apă, 7—14 zile în lapte crud şi brînzeturi. Supravieţuieşte în peşti, în moluşte şi crustacee 2—5 zile, la temperatura ambiantă, şi 1—2 săptămîni în condiţii de refrigerare.

Din grupul vibrionilor neaglutinabili fac parte vibrionii holerici NAG, vibrionii paraholerici (*Vibrio parahaemolyticus*) şi vibrionii alginolitici. Vibrionii neaglutinabili se întîlnesc mai frecvent în regiunile endemice de holeră, precum și în unele țări din Europa, în episoade diareice.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Ultima pandemie de holeră, care a apărut în 1961, produsă de biotipul *El Tor,* a început în Indonezia, s-a extins treptat în Filipine, Pakistan, India, Iran, Irak și în unele țări din Europa (Turcia, Portugalia, Spania). Cazuri de import au apărut și în alte țări din Europa, în Canada, în S.U.A. și în Noua Zeelandă. În 1970, a fost afectată în mod deosebit Africa, în special Africa de Vest. Actualmente, boala are tendință să persiste în unele țări africane, țări cu o igienă deficitară.

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav (forme clinice și subclinice), de purtătorii convalescenți și de purtătorii sănătoși de vibrion holeric.

Omul bolnav elimină vibrionul holeric prin materii fecale și prin lichidele de vărsături, fiind contagios din ultimele zile ale incubației. Purtătorii convalescenți elimină vibrionul holeric aprox. 15 zile de la debutul bolii, dar se poate prelungi 3—4 luni de zile în holera produsă de *El Tor.* La purtătorii cronici de vibrion holeric, vezicula biliară joacă rol de rezervor de germeni.

Depistarea formelor subclinice și a purtătorilor sănătoși prezintă o mare importanță pentru combaterea și lichidarea bolii. Astfel într-o colectivitate — în condițiile unei igiene deficitare și a unui contact strîns — pot exista în medie 25 de persoane cu infecție holerică asimptomatică la 1 caz clinic de holeră. Copiii devin purtători de aprox. 5—10 ori mai frecvent decît adulții.

Transmiterea bolii se face pe cale fecal-orală, în diferite feluri. Contactul interuman, în condiții de lipsă de igienă, poate fi calea de transmitere, de asemenea ingestia de apă contaminată (rîuri sau fîntîni) sau de alimente contaminate (mai ales carne, lapte, pește, stridii, fructe, legume). Contactul cu vesela sau cu rufăria contaminată pot interveni în transmiterea bolii.

Extinderea holerei este legată îndeosebi de factorul hidric : apa de băut și apa pentru irigarea legumelor, apele reziduale. Lipsa instalațiilor sanitare și, mai ales, insuficiența de apă potabilă și menajeră pentru nevoile populației, pare să fie factorul fundamental al propagării bolii.

Contagiozitatea holerei este foarte mare, mai ales cînd este produsă de biotipul *El Tor* și în condiții de trai cu nivel scăzut economic, igienic și cultural.

Receptivitatea la holeră este generală. În mediul epidemic, copiii sînt mai receptivi decît adulții, care cu vîrsta au căpătat un grad de imunitate. Numai o parte din cei infectați fac boala, restul făcînd infecții asimptomatice.

Imunitatea după boală, realizată prin apariția de anticorpi aglutinanți vibriocizi și antitoxici, nu este suficient de puternică, reinfecțiile fiind posibile.

Patogenie. Vibrionii holerici, pătrunși în *tubul digestiv,* sînt distruși rapid de aciditatea gastrică normală. Hipoaciditatea gastrică sau aclorhidria reprezintă factorii favorizanți pentru îmbolnăvire. Ajunși în intestin, vibrionii holerici se localizează preferențial la învelișul intestinului subţire, unde mediul alcalin al acestuia este favorabil multiplicării.

Puterea *invazivă* a vibrionilor holerici este slabă, ei nu trec bariera intestinală, deci infecţia este strict localizată la intestin.

Factorul principal de patogenitate a vibrionului holeric este *exotoxina holerică,* denumită şi *choleragen,* care fixată pe celulele epiteliale intestinale acţionează prin stimularea formării adenilciclazei, enzimă a cărei activitate creşte în celulele intestinale, provocînd acumulare de AMP-ciclic la acest nivel. Creşterea AMP-ciclic stimulează secreţia în lumenul intestinal de Na, Cl, K, bicarbonat de sodiu şi apă. Sistemul adenilciclază/AMP-ciclic acţionează asfel ca mediator al diareei holerice, reprezentată printr-un flux de apă şi electroliţi în intestin. Epiteliul intestinal rămîne histologic intact, în cursul bolii ; din această cauză, scaunul din holeră este apos, cu flocoane de mucus, compoziţia lui fiind aceea a unei soluţii hidroelectrolitice, conţinînd Na, Cl, K şi bicarbonat. Deshidratarea produsă în holeră este o deshidratare de tip izoton. Pierderile de apă ajung la cantităţi mari, depăşind 10% din greutatea corporală. Din cauza acestor pierderi de apă, creşte viscozitatea sîngelui, ceea ce duce la dificultăţi circulatorii considerabile.

Pierderile de baze alcaline prin scaun duc la acidoză. Pierderile de potasiu duc la o slăbiciune musculară importantă, cu suferinţă concomitentă a miocardului. Ureea creşte mult, realizîndu-se pe lîngă insuficienţa circulatorie de origine periferică şi o insuficienţă renală din cauza anoxiei, ceea ce duce la scăderea filtrării renale, la oligurie şi anurie.

Vindecarea în holeră, se realizează prin imunitate antitoxică şi antibacteriană, determinată atît de anticorpi IgG, cît şi IgM serici (antitoxici şi vibriocizi), cît şi de anticorpi intestinali IgA.

8.7.2. TABLOU CLINIC, EVOLUŢIE ŞI COMPLICAŢII

Incubaţia este de 2—3 zile, în medie, cu limite între 6 ore şi 5 zile.

Debutul este brusc, cu scaune diareice, la început necaracteristice, apoi cu aspect tipic de „apă de orez“ şi eliminate fără colici. Bolnavii mai prezintă vărsături şi uneori crampe musculare dureroase la membre. Febra nu este prezentă întotdeauna.

În *perioada de stare* (sau colaps algid) a formei obişnuite, *diareea* este principala manifestare a bolii ; aceasta devine profuză, cu emisiuni frecvente, aproape continui, a unui lichid tulbure, cu grăunţe albicioase, scaun riziform, fără colici sau tenesme. Bolnavul are şi *vărsături* de suc gastric şi biliar, pierderile de lichide putînd ajunge la peste 10% din greutatea corporală. Pierderile de lichide duc rapid la *deshidratare* intensă, manifestată prin senzaţie de sete, uscăciunea mucoaselor şi tegumentelor, voce ştearsă, facies livid cu ochi excavaţi. Temperatura axilară este scăzută, iar cea rectală este crescută. Bolnavul are crampe musculare intense şi atroce, caracteristice holerei, din cauza pierderilor de electroliţi.

Din cauza deshidratării, apare *oligurie,* urina conţinînd albumină şi cilindri diverşi ; apare, de asemenea *hemoconcentraţie,* creşerea vîsozităţii sanguine şi scăderea rezervei alcaline, cu *acidoză* metabolică consecutivă.

Evoluţia este foarte variabilă. Manifestările digestive şi generale pot regresa în orice moment, ducînd chiar în formele grave la vindecarea rapidă sau la vindecare printr-o convalescenţă mai lentă.

Dacă evoluţia se face spre *agravare,* bolnavul intră într-o stare de slăbiciune extremă, cu prostraţie, zăcînd cu ochii închişi, şi cu hipotermie. Bolnavul sucombă în şoc hipovolemic, acidoză metabolică şi azotemie mare.

Dacă evoluţia se face spre *vindecare,* simptomatologia se atenuează, diareea încetează şi tulburările umorale dispar. Tensiunea arterială creşte, pulsul se ameliorează, secreţia urinară se reia. Holera de gravitate medie, cu evoluţie favorabilă, are o durată de 8—10 zile.

Copiii, în general, fac forme grave de holeră prin dezechilibre umorale importante, convulsii şi comă, uneori cu fenomene meningiene, cu o mortalitate mare.

Complicaţii: bronhopneumonie, otită şi parotidită supurată, prin scăderea generală a rezistenţei organismului ; ulcer cornean, avort, gangrena extremităţilor.

Prognosticul holerei este sever. *Mortalitatea,* în cazurile netratate, ajunge la 50—80%. Un tratament precoce şi intensiv poate să scadă mortalitatea foarte mult, chiar sub 1%. Copiii şi bătrînii, cei debilitaţi şi denutriţi, fac formele cele mai severe.

8.7.3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe *date epidemiologice* (importante, în cazuri sporadice rezultînd mai ales din investigarea călătoriilor făcute în regiunile endemice, în ultimul timp), *date clinice* şi *date de laborator.*

Diagnosticul de laborator se bazează pe *izolarea vibrionului holeric* din fecale sau din lichidul de vărsătură. Recoltarea se face la bolnavi din scaunul spontan, înainte de administrarea unui agent antimicrobian, iar la purtătorii sănătoşi — după administrarea unui purgativ salin. Pentru transportul probelor la distanţă, se utilizează mediul de conservare Van Katraman sau mediul semisolid Cary-Blair.

Culturile se fac în apă peptonată cu telurit de potasiu, la pH 9,2. Din acest mediu, se fac treceri pe medii diferenţiale (geloză, săruri biliare, telurit, taurocolat). Identificarea se face prin aglutinări cu seruri specifice de tip şi pe caractere biochimice. În ultimul timp, se utilizează testul prin imunofluorescenţă, care dă rezultate rapide.

Prin *examene serologice,* se titrează anticorpii aglutinanţi, un titru de 1/640 în prima săptămînă fiind semnificativ.

Diagnosticul diferenţial se face, ca şi în cazul dizenteriei bacteriene (vezi şi *8.6.4.),* dar mai ales cu : formele severe de toxiinfecţie alimentară, enterocolita stafilococică post-antibiotice, enterocolitele acute severe de alte etiologii, cărbunele intestinal etc. În mod particular, holera trebuie diferenţiată de enterocolita acută, produsă de alţi germeni, aparţinînd genului *Vibrio,* care nu aglutinează cu seruri anti-*O,* sau de enterocolitele produse de tulpini enterotoxigene de *E. coli.*

8.7.4. TRATAMENT

Bolnavul de holeră trebuie internat imediat în spitalul sau în secția de boli infecțioase, care are rezervat un număr de paturi cu această destinație, într-un pavilion sau compartiment separat, cu circuite separate.

Pe primul plan și de mare urgență, este tratamentul patogenic, de *reechilibrare hidroelectrolitică*, de corectare a insuficienței circulatorii și a insuficienței renale. Reechilibrarea hidroelectrolitică se aplică ca primă măsură terapeutică. Lichidele și electroliții se administrează pe cale intravenoasă (în cazurile severe cu pierdere peste 10% din greutatea corporală). Paralel, se utilizează și calea orală prin administrarea directă, sau prin sondă nazogastrică, dacă toleranța gastrică permite.

Soluțiile injectabile intravenos sînt variate. Mai des, se utilizează : soluția Dacca 5—4—1 (5 g ClNa, 4 g bicarbonat de sodiu, 1 g ClK, la litru de lichid) sau soluție Ringer lactat și altele.

O mare parte din aceste soluții se pot administra pe cale orală, deoarece intestinul bolnavului de holeră poate absorbi apa și electroliții.

De obicei, se începe reechilibrarea hidroelectrolitică, în formele severe, cu introducerea intravenoasă a acestor soluții, în cantitate de aprox. 100 ml/kilocorp în 2 ore, pentru înlocuirea pierderilor de lichide și electroliți. După compensarea pierderii inițiale, se continuă reechilibrarea, în funcție de pierderile prin scaun, măsurate permanent în recipiente speciale. Pe măsura instalării toleranței gastrice, se începe și reechilibrarea hidroelectrolitică orală cu soluție „Gesol", la început paralel cu administrarea intravenoasă, iar — ulterior — reechilibrarea hidroelectrolitică rămîne numai orală. Soluția „Gesol" conține ClNa 3,5 g, bicarbonat de sodiu 2,5 g, ClK 1,5, glucoză 20 g pentru 1 litru de apă fiartă și răcită (vezi și **8.1.4.1.** și *8.1.4.2.*).

În formele medii (pierderea pînă la 10% din greutate) și în formele ușoare (pierderi pînă la 5%), reechilibrarea hidroelectrolitică se face numai pe cale orală sau pe sondă nazogastrică.

Corectarea acidozei se face concomitent cu reechilibrarea hidroelectrolitică, prin administrarea de bicarbonat de sodiu, care este prezent atît în soluțiile perfuzabile, cît și în „Gesol".

Restaurarea funcției renale se realizează prin reechilibrarea făcută în vederea înlocuirii pierderilor de lichide și prin menținerea rehidratării ulterioare.

În această perioadă, bolnavul trebuie să fie pus în *repaus absolut*, în condiții de echilibru termic și încălzit.

Odată cu restabilirea toleranței gastrice și cu îmbunătățirea stării clinice, se poate începe realimentarea treptată a bolnavului.

Este important de reținut că, în holeră, nu este indicată terapia cu corticosteroizi, transfuzii de sînge sau de plasmă, cardiotonice și antidiareice. Mecanismul patogenic al holerei, astăzi bine cunoscut, justifică din plin interzicerea medicamentelor sus-amintite.

Tratamentul antimicrobian se află în holeră pe al doilea plan al importanței, tratamentul patogenic fiind cel care salvează viața. Tratamentul antibacterian urmărește atît ameliorarea stării bolnavilor, cu scurtarea evoluţiei şi sterilizarea bacteriologică a bolnavilor, pentru evitarea stării de purtători. Tratamentul cu antibiotice se începe imediat ce vărsăturile au încetat sau se poate introduce pe sondă nazogastrică.

Substanţa antibacteriană cea mai indicată pentru copil este *cotrimoxazolul* (5 mg trimetroprim/kilocorp/zi, administrat în 2 prize egale la 12 ore) sau *furazolidona* (10 mg/kilocorp/zi, administrat în 4 prize egale, la 6 ore interval) sau *eritromicina* (30 mg/kilocorp/zi, în 3—4 prize egale, la interval de 6 sau 8 ore). La adult, antibioticul de elecţie este *tetraciclina*.

Durata acestui tratament este de 3 zile. În convalescenţă, se efectuează coproculturi de control, bolnavii fiind ţinuţi în observaţie, pînă la obţinerea a 3 coproculturi negative.

8.7.5. PROFILAXIE

Deoarece nu există o profilaxie specifică eficientă, *măsurile de sanitaţie şi de igienă*, completată cu acţiuni de *educaţie sanitară*, constituie soluţia cea mai bună şi mai economică în combaterea holerei.

La *ivirea unui caz*, se face depistarea cît mai rapidă a bolnavului şi transportul cu autosanitara la spitalul de boli infecţioase. Bolnavul se declară nominal, anunţîndu-se telefonic Ministerul Sănătăţii. După vindecarea clinică, fostul bolnav se externează numai după 3 coproculturi negative, făcute la 2 zile interval, prima coprocultură făcută după 3 zile de la încetarea tratamentului cu antibiotice. Suspecţii sînt trataţi la fel ca şi bolnavii. Contacţii direcţi sînt izolaţi pînă la efectuarea coproculturii şi li se administrează antibiotice timp de 3 zile.

Purtătorii de vibrioni holerici sînt izolaţi obligatoriu în spital şi li se administrează antibiotice timp de 3 zile.

Persoanele care vin din zone cu holeră sau care pleacă în aceste zone fac *chimioprofilaxie* cu sufadoxină (Fanasil).

În *focarul de holeră*, accentul se pune pe neutralizarea căilor de transmitere, prin respectarea regulilor elementare de igienă (spălatul pe mîini, consumarea legumelor şi fructelor numai după prelucrare termică, fierberea apei de băut, dezinfectarea latrinelor şi a rampelor de gunoi etc.).

Profilaxia specifică se face prin *vaccinarea antiholerică*. Vaccinul holeric actual este o suspensie de vibrioni omorîţi, preparaţi cu fenol, conţinînd 4 componente: *Vibrio cholerae* „clasic“ (Inaba şi Ogawa), biotipul *El Tor* (Inaba şi Ogawa), în proporţii egale. Vaccinul se administrează subcutanat în 2 inoculări de 0,2 şi respectiv 0,4 ml, la interval de 7—14 zile.

Vaccinul conferă o imunitate de numai 3—6 luni, conferind o protecţie eficientă la numai 50—70% dintre vaccinaţi. Revaccinarea se poate face la 3—6 luni, înainte de expirarea duratei de protecţie (6 luni), atît timp cît riscul persistă.

Tendinţele actuale, pentru obţinerea unui vaccin mai bun, au urmărit obţinerea unui toxoid holeric, prin tratarea enterotoxinei holerice cu formol, dar rezultatele au fost mai slabe.

Vaccinurile sînt mai puțin eficace decît infecția naturală în prevenirea unei infecții holerice.

Chimioprofilaxia holerei se poate face la contacți cu : *cotrimoxazol* sau *furazolidonă* sau *sulfadoxină* (Fanasil), 1 g într-o singură doză.

BIBLIOGRAFIE

AZURIN J. C. și colab. — A controled Field Trial of the Effectiveness of Cholera Vaccines, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1967, 37, 703.

ANGELESCU M. — Tratamentul holerei, *Viața med.*, 1974, 12.

AKIEV K. A. — Epidemiologia holerei actuale în țările străine, *JMEI*, 1974, 3, 16.

BÄCK E. și colab. — Non-cholera vibrios in Sweden, *Lancet*, 1974, I, 723.

BANU ECATERINA — Prevenirea importului de holeră, *Microbiologia (Buc.)*, 1973, 2, 143.

BURGASOV N. P. și colab. — Comparative study of reactions and serological response to cholera vaccines (trial, URSS), *Bull Wld. Hlth Org.*, 1976, 54, 163

CHEN L. și colab. — Intestinal adenylcyclase activity in human cholera, *Lancet*, 1971, I, 939.

CHAUDHURI R. — Furazolidone in the Treatment of Cholera, *Lancet*, 1968, I, 332.

CARPENTER C. și colab. — Clinical Evaluation of Fluid Requirement in Asiatic Cholera, *Lancet*, 1965, I, 726.

DEB B. C. și colab. — Effect of sulfadoxine on transmision of vi cholerae infection among family contacts, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1976, 54, 171.

GANGULY R. — Antibody response in the intestinal secretions of volunteers immunized with various cholera vaccines, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1975, 52, 323.

GANGAROSA J. și colab. — The Nature of the Gastro-intestinal Lesion in Asiatic. Cholera and its Relation ot Pathogenesis, *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1960, 9, 125.

GREENOUGH W. și colab. — Tetracycline in the Tretment of Cholera, *Lancet*, 1964, I, 355.

LAPEYRONNIE L. și colab. — Essais controlés sur le terrain de la sulformétoxine sur le protage des vibrions cholériques, *Presse méd.*, 1971, 79, 637.

NĂSCESCU NADIA, CIUFECU C. — Vibrionii NAG, *Microbiologia, (Buc.)*, 1975, 1, 15

PĂUN L. — Tratamentul actual al holerei, *Viața med.*, 1975, 4, 10.

SOMMER A. și colab. — Efficacity of vaccination of family contacts of cholera cases, *Lancet*, 1973, I, 1 230.

TAINDEL CL. și colab. — Metodă simplă și eficientă de reechilibrare hidroelectrolitică orală a copiilor cu diaree, *Pediatria (Buc.)*, 1977, 1, 71.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor infecțioase, Ed. medicală, București, 1978.

WHO, Gridlines for cholera control 1980.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

*** — Cholera-worldwide 1977, *Morbidity and Mortality*, 1978, (May), 26, 181.

*** — La Septième pandemie de choléra. *Document O.M.S.*, 1973.

*** — Choléra : Old and New, *Proc. roy. Soc. Med.*, 1977, 70, 301.

*** — *Buletinul Ministerului Sănătății, nr. 8*, 1978.

8.8. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ

Dr. I. PREDESCU

Hepatita acută virală este o boală infecțioasă specifică omului, o infecție primară a ficatului, determinată de 2—3 sau mai multe virusuri hepatotrope, manifestată clinic prin semne de infecție generală și fenomene digestive și hepatice, asociate sau nu cu icter.

Termenul de *hepatită virală* se aplică după O.M.S., pentru cele 2 tipuri distincte (etiologic şi clinic) de boală : *hepatita A, hepatita B* şi *hepatita non A-non B.*

*Hepatita virală acută de tip A** este determinată de virusul hepatitic A şi are incubaţia scurtă (30 ± 10 zile).

*Hepatita virală acută de tip B*** este determinată de virusul hepatitic B şi are incubaţia lungă (45—180 de zile).

Hepatita virală non A-non B (denumită şi hepatită virală de tip C) a fost prima dată recunoscută în 1970, cînd cercetările efectuate au arătat că o proporţie importantă, mai ales din hepatitele virale posttransfuzionale, nu erau nici hepatite de tip A şi nici hepatite de tip B. S-a demonstrat, ulterior, că cel puţin 2 virusuri hepatitice distincte erau responsabili pentru hepatita non A-non B. Şcoala românească de virusologie (Şt. Nicolau şi N. Cajal), încă din 1950, a susţinut existenţa mai multor virusuri hepatitice.

Cînd nu este posibilă precizarea tipului de hepatită virală, se pune diagnosticul : *hepatită virală acută de tip nespecificat.*

Atîta timp, însă, cît nu se pot utiliza de rutină cel puţin testele serologice specifice pentru tipul A şi cît timp diferenţierea între cele 2 tipuri principale de hepatită acută virală se face, în principal, pe baza prezenţei sau absenţei antigenului HBs, enunţul diagnostic corect este de : *hepatită virală acută fără AgHBs* şi *hepatită virală acută cu AgHBs prezent*. La oricare din aceste denumiri, se adaugă forma clinică : icterică, anicterică, colostatică, prelungită, severă, comatoasă, fulminantă sau subfulminantă etc. De asemenea, se specifică caracterul „posttransfuzional“, cînd este cazul. Cînd va fi posibilă utilizarea de teste specifice şi pentru a 3-a formă principală de hepatită virală, se va putea preciza şi diagnosticul de *hepatită virală acută non A-non B.*

Istoric. Icterul contagios a fost remarcat din secolul al V-lea î.e.n. de Hipocrate şi menţionat în anul 750 e.n. Au fost descrise epidemii în secolele al XVIII-lea şi al XIX-lea în Europa şi în S.U.A., de obicei în războaie („icter soldăţesc“). În ţara noastră, Martin Lange a descris o epidemie de icter, la Braşov, în 1784—1785. O epidemie importantă a fost studiată de I. Cantacuzino, în ţara noastră, în primul război mondial. În cursul celui de-al doilea război mondial, hepatita epidemică a provocat o adevărată pandemie. În ultimele decenii, se înregistrează în întreaga lume, indici crescuţi de morbiditate, hepatita virală caracterizîndu-se printr-o extindere cu adevărat pandemică.

Importanţă. Hepatita acută virală reprezintă o problemă importantă de sănătate publică din următoarele considerente :

— morbiditatea este crescută şi persistentă (200—300 de cazuri la 100 000 locuitori) ;

— prezintă un potenţial important de cronicizare (5—15%), îndeosebi hepatita de tip B ;

---

* *Denumiri vechi :* hepatită infecţioasă, icter cataral acut, icter epidemic, hepatită epidemică, boala Botkin (în U.R.S.S.), infectious hepatitis (în ţările anglosaxone).

** *Denumiri vechi :* hepatită serică, hepatită prin ser omolog, hepatită de inoculare, hepatită de seringă, hepatită postvaccinală, hepatita cu antigen Australia (HB_1).

— crește ponderea hepatitei de tip B, boală mai severă, cu tendință mai mare de cronicizare;

— persistă dificultăți încă nerezolvate în tratamentul formelor severe cu insuficiență hepatică gravă; de asemenea, persistă încă imposibilitatea de a controla evoluția spre hepatită cronică și ciroză a hepatitei B și non A-non B;

— există perspective de viitor de rezolvare a profilaxiei specifice a hepatitei virale acute (în special tipul B) prin utilizarea unui vaccin specific.

8.8.1. ETIOLOGIE

Studiile efectuate pe voluntari umani, în 1940—1950, au stabilit existența a cel puțin 2 virusuri hepatitice, tipurile A și B. Identificarea acestor virusuri a fost realizată în 1960—1970 (transmiterea la primate neumane; vizualizarea prin microscopie electronooptică și evidențierea prin procedee serologice).

8.8.1.1. VIRUSUL HEPATITIC A

Vizualizat și identificat, în 1973, de Feinstone prin imunelectronomicroscopie, în scaunul bolnavilor de hepatită virală A, sub forma unor particule de 27 nm, virusul hepatitic A posedă ARN simplu spiralat, are o simetrie cubică cu 32 capsomere și posedă caracteristicile fizice, chimice și biologice ale unui enterovirus, clasificat în familia *picornaviridae,* împreună cu genurile enterovirus și rinovirus.

Virusul hepatitic A se găsește în scaunul persoanelor infectate, cu 1—2 săptămîni înainte de debutul clinic al bolii și în primele 14 zile de la începutul bolii sau în primele 10 zile de la apariția icterului; în a 3-a săptămînă de boală, nu mai poate fi detectat decît la aprox. 10% din bolnavi (după unele cercetări deloc). Particulele virale au fost decelate de unii autori și în sîngele bolnavilor. Prin imunofluorescență și imunelectronoscopie, virusul a fost decelat în citoplasma celulelor hepatice a maimuțelor infectate cu virus hepatitic A, precum și în bila cimpanzeilor infectați. Particulele virale sînt agregate specific de serul de convalescent de hepatită A, ca și de serul maimuțelor convalescente de hepatită experimentală.

Virusul hepatitic A rezistă 30—60 de minute la 56°C, rezistă la eter și la clorinarea uzuală a apei. Detergenții neionici nu modifică morfologia virusului și nu acționează asupra infectivității acestuia. Își menține infectivitatea mai mulți ani, prin conservare la —18°C pînă la —70°C. Este inactivat în 5 min. la 100°C, de razele ultraviolete, de formol (1/4 000), de serul de convalescent de hepatită A și de imunoglobulinele „standard".

S-a raportat propagarea virusului hepatitic A în culturi celulare de ficat de marmoset și pe linie celulară la rinichi fetal normal de maimuță Rhesus. Nu s-a observat efect citopatic, indiciu al replicării virale, condițiile optime de multiplicare nefiind încă determinate.

Boala experimentală. Virusul hepatitic A se transmite la maimuțele Saguinus *(marmoset, ouistiti)* și la cimpanzei, prin inoculare parenterală sau prin administrare pe cale orală de extracte de fecale de la bolnavii de hepatită tip A. Animalele au făcut boala după incubație de 25—30 de zile, boala putînd fi reprodusă în serie de la animal la animal. Folosind ca sursă de antigen extracte de ficat de la maimuțele infectate cu virusul hepatitic A, s-au evidențiat anticorpi specifici la convalescenții de hepatită virală A, efectuîndu-se testul de neutralizare specifică, testul de imunoaderență și reacția de fixare a complementului.

8.8.1.2. VIRUSUL HEPATITIC B

Virusul hepatitic B conține ADN circular, dublu spiralat sau dublu-helicoidal (aprox. 30% din genomul circular este unispiralat). Este clasificat între *hepadnavirusuri*, împreună cu alte virusuri hepatitice ale unor animale (rață, sitar, veveriță).

În serul bolnavilor cu hepatită virală tip B, se pun în evidență la microscopic electronică, 3 tipuri de formațiuni morfologice :

— *Particule sferice* mici (Bayer, 1968), cu diametrul de 20—25 nm, în medie 22 nm, cu variații de mărime (19—38 nm) și formă. Reprezintă cantitatea cea mai mare de AgHBs. Nu conțin acid nucleic.

— *Forme filamentoase, tubulare* (Hirschman, 1968) de 50—250 nm lungime și 20—22 nm lățime. Prezintă pe suprafață striațiuni transversale (la aprox. 3 nm). Reprezintă AgHBs. Nu conțin acid nucleic.

— *Particule Dane,* aproape uniforme ca mărime 42 nm diametru (Dane, 1970), care reprezintă virionul, virusul complet (integral) al hepatitei virale de tip B. Se găsește în număr redus în ser (pe 1 particulă Dane, sînt 1 730 forme sferice și 120 forme filamentoase).

Particula Dane are o formă sferică cu un dublu contur, conține ADN dublu helicoidal. Este constituită din 2 componente (externă și internă).

Pătura *externă* sau *învelișul* are 7 nm grosime. Este compusă din proteine, lipide și hidrați de carbon, antigenic fiind identică cu particulele sferice mici și cu formele filamentoase, care se găsesc în sîngele periferic. Formele sferice și formele filamentoase (excesul de lipoproteină virală din învelișul particulei Dane), împreună cu învelișul extern al particulei Dane reprezintă antigenul de suprafață al virusului hepatitic B, denumit AgHBs sau antigenul Australia (Blumberg, 1965).

Componenta *internă* (27—28 nm) reprezintă nucleocapsida virionului. Este compusă din proteine și acid nucleic, recte dintr-un polipeptid major și 1 sau 2 polipeptide minore și un unic ADN circular dublu-spiralat. Are o simetrie icosaedrică cu 32 capsomere. Nucleocapsida poate fi detașată din marea particulă Dane, cu dublu contur, prin tratarea cu un detergent (tween 80, 0,5%), 30 de minute. Nucleocapsida se notează cu litera *c* de la *core* (miez). În nucleocapsidă, se găsește sau ea însăși reprezintă antigenul de profunzime, antigenul central sau capsidal al virusului hepatitic B, denumit AgHBc. Substructurile componentei interne, denumite și componentele centrale ale virusului B, examinate la microscopul electronooptic apar diferențiat : uneori pline, alteori goale sau parțial goale, ceea ce sugerează că particulele pline ar reprezenta genomul viral complet.

În interiorul nucleocapsidei, se găsește ADN preponderent dublu helicoidal, 30% unispiralat; pe acesta din urmă, ADN-polimeraza (ADN dependentă), cînd s-au acumulat nucleotidele și sărurile necesare, îl transformă în dublu helicoidal (spiralat).

Multiplicarea sau replicarea virusului are loc în celula hepatică; ADN-ul se sintetizează în nucleul acesteia, iar proteinele din structura nucleocapsidei, ca și cele care formează învelișul extern se sintetizează în citoplasmă.

În structura antigenică a virusului hepatitic B, s-a descoperit și un al 3-lea antigen notat *e* (AgHBe). Deci în structura antigenică a virusului hepatitic B, se cunosc actualmente 3 antigene principale, față de fiecare din acestea formîndu-se anticorpi specifici.

Antigenul HBs. Antigenul de suprafață a virusului hepatitic B (AgHBs), denumit inițial *antigenul Australia* (AgAu), cu o structură biochimică complexă, este compus din aprox. 7 polipeptide, asociate cu specificitățile antigenice multiple ale AgHBs, 3 glicoproteine, colesterol, lipide și glicolipide.

AgHBs este foarte eterogen. Conține un antigen comun, determinant specific de grup, notat cu *a*, și cel puțin 2 seturi de subdeterminanți majori, codificați de către genomul viral și nu de către gazdă, notați *d* și *y*; *w* și *r*. Fiecare din acești subdeterminanți se pot asocia cu *a* (specificități alelice). Rezultă astfel 4 subtipuri sau fenotipuri principale: *adw*, *adr*, *ayw* și *ayr*. Prin alte permutații complexe ale acestor subdeterminanți apar noi variante ale AgHBs. Astfel, s-a observat că subtipurile *adw* și *ayw* nu sînt omogene, putîndu-se divide în 2 categorii pentru subtipul *adw* și în 4 categorii pentru subtipul *ayw*, ceea ce ridică numărul acestor subtipuri la 8. Ulterior, s-au descoperit și 2 subtipuri mixte: *adyw* și *adyr*. După recomandările O.M.S. din 1977, nomenclatura actualizată a celor 10 subdeterminanți este următoarea:

ayw1
ayw2
ayw3
ayw4
ayr
adw2
adw4
adr
adyw
adyr

S-au descris și alte specificități antigenice de suprafață notate: *g*, *x*, *f*, *t*, *j*, *n*, *g*, care au complicat clasificarea subtipurilor.

Subtipurile sînt markeri epidemiologici importanți ai infecției cu virus hepatitic B. Protecția împotriva infecției este conferită de anticorpii față de determinantul de grup *a*. Densitatea filtrabilă a particulelor de AgHBs în clorură de cesium este 1,20—1,22 gm/ml. Particulele rămîn stabile după tratare cu eter, după expunere la temperaturi între —20°C (pe mai mulți ani) și +100°C (pentru 3 minute) și după incubare la un pH acid 2, pentru 3 ore.

Pe lîngă importanța epidemiologică, semnalată mai sus, serotipurile AgHBs, în special cele 4 fenotipuri principale, au și semnificație clinică. Astfel, subtipul *ay* posedă o infecțiozitate mai mare și se asociază mai frecvent cu formele severe de boală și cu hepatita posttransfuzională, cînd aceasta este cu virusul hepatitic B. Subtipul *ad* are o infecțiozitate mai redusă, se asociază cu formele mai ușoare de boală și este răspîndit la purtătorii aparent sănătoși de antigen. Epidemiologic, determinarea subtipurilor servește la precizarea filiației cazurilor într-o epidemie și la cunoașterea distribuției geografice variate a principalelor fenotipuri. Astfel, în vestul Europei și în S.U.A., este răspîndit mai frecvent subtipul *adw*, pe cînd în zona mediteraneană și în Orientul Mijlociu — subtipul *ayw*. În Extremul Orient, predomină fenotipul *adr*. În țara noastră, se întîlnesc ambele subtipuri *ad* și *ay*, ultimul cu o prevalență mult mai mare (74—77% după unele cercetări), situație caracteristică pentru sudul Europei.

AgHBs apare în sîngele celor infectați cu mult timp înaintea bolii clinice, începînd de la 2 săptămîni după inoculare, și se menține între 2 și 21 de săptămîni ale perioadei de stare a bolii și după aceea. În tot acest interval, este posibilă decelarea în sînge a AgHBs și, prin aceasta, se precizează diagnosticul de hepatită virală de tip B. Persistența AgHBs în sînge peste 3 luni de la debutul bolii are semnificația trecerii în stare cronică sau trecerii la starea de purtător aparent sănătos, pentru o perioadă variabilă de timp, devenind uneori în cele din urmă purtător cronic. Persistența AgHBs se asociază, de obicei, cu prezența concomitentă de particule Dane și de ADN-polimerază.

În practică, prezența virusului hepatitic B în sînge se urmărește prin decelarea AgHBs, care se evidențiază la bolnavii de hepatită tip B (acută și cronică) și la purtătorii aparent sănătoși.

Detectarea AgHBs:

— *Imunodifuzia în gel de agaroză* este testul cel mai vechi, cu sensibilitatea cea mai redusă.

— *Contraimunelectroforeza* și *reacția de fixare a complementului* reprezintă tehnici de 2—10 ori mai sensibile.

— *Testul radioimun* (RIA, radioimmunoassay), *hemaglutinarea pasivă inversă* („reversă“) și testul *ELISA* (enzimeliked-immuno-sorbent-assay) reprezintă tehnici recente mai sensibile. Ultimul test are o sensibilitate de decelare de peste 10 000 ori mai mare, față de testul de imunodifuzie.

Absența AgHBs, chiar dacă este cercetat prin tehnicile cele mai sensibile, nu exclude în mod absolut diagnosticul de hepatită virală B.

— Identificarea AgHBs în țesuturi sau în celule se realizează prin *microscopie imunofluorescentă* (imunofluorescență aplicată la secțiuni fine de organe și examinate la microscopul electronic), prin microscopie electronică simplă și imunomicroscopie electronică.

Anticorpii anti-AgHBs apar în ser mai tîrziu, după dispariția AgHBs și semnifică vindecarea sigură a bolii. Anticorpii sînt constituiți, în cea mai mare parte, din IgG.

Detectarea anticorpilor anti-AgHBs. Imunodifuzia, contraimunelectroforeza și reacția de fixare a complementului nu s-au dovedit teste suficient de sensibile, dînd rezultate pozitive numai la cei cu titru înalt de anticorpi. Hemaglutinarea pasivă și testul radioimun pot decela anticorpi la 70—85% din convalescenții de hepatită tip B, deși uneori pentru o perioadă destul de scurtă.

Antigenul central *(intern* sau *capsidal)*. Acest antigen *(AgHBc)* este reprezentat de nucleocapsida virusului (partea centrală a particulei Dane). AgHBc nu se găsește liber în sîngele circulant, ci numai în hepatocite, în special în nucleii acestora și mai puțin în citoplasmă. Densitatea filtrabilă a AgHBc în clorură de cesium este de 1,31 la 1,34 gm/ml. AgHBc este rezistent la eter, pH acid, la digestia cu variate enzime. Este inactivat la temperaturi între —30°C și —60°C în 30 de minute și la +100°C în 1 minut. AgHBc este detectat în nucleii hepatocitelor, în miezul particulei Dane, precum și în complexele imune (compuse din particule de antigen și un înveliș distinct de anticorpi), prin imunofluorescență indirectă și prin imunomicroscopie electronică.

Polimeraza ADN, pusă în evidență în preparatele care conțin particule Dane, constituie un marker specific pentru acestea. Prezența acestei enzime poate servi ca o „semnalizare chimică" a virusului hepatitic B.

Anticorpii anti-AgHBc. În sîngele circulant, apar anticorpi specifici anti-AgHBc, constituind al doilea sistem antigen-anticorp în infecția cu virus hepatitic B. Anticorpii anti-AgHBc apar înaintea apariției anticorpilor anti-AgHBs și persistă atîta timp cît continuă replicarea virală, ei semnificînd prezența activă a bolii, tendința la cronicizare sau la constituirea stării de purtător cronic (aparent sănătos) de virus. Durata prezenței în ser a anticorpilor anti-AgHBc este, în general, mai scurtă decît a anticorpilor anti-AgHBs, a căror prezență semnifică o stare de protecție, de like-imunizare. Evoluția spre vindecare, comună majorității cazurilor, se însoțește de scăderea treptată a anticorpilor anti-AgHBc, iar dispariția lor semnifică vindecarea bolii.

Detectarea anticorpilor anti-AgHBc se realizează prin : imunelectronmicroscopie, reacția de fixare a complementului, imunofluorescență indirectă, testul de hemaglutinare imunoaderentă. În general, metodele sînt dificile și nu au intrat în uz clinic.

Antigenul e (Magnius și Espmark, 1972). Împreună cu anticorpii specifici anti-AgHBe formează al treilea important sistem antigen-anticorp al hepatitei tip B. AgHBe, distinct imunologic de AgHBs și AgHBc, se găsește numai în serurile AgHBs-pozitive. În hepatita acută virală de tip B, AgHBe apare precoce în incubație, înaintea creșterii transaminazei serice, odată cu sau puțin după apariția AgHBs, concomitent cu activitatea polimerazei ADN, indiciu al replicării virale. Prezența AgHBe în ser este tranzitorie, el dispărînd la începutul convalescenței, înaintea AgHBs. După dispariția AgHBe, apar anticorpii anti-AgHBe circulanți (cel mai precoce în a 4-a săptămînă după apariția icterului), care pot fi detectați în seruri AgHBs-pozitive sau anti-AgHBs-pozitive.

AgHBe este o proteină solubilă, cu greutatea moleculară de 300 000 daltoni. Există 3 subdeterminanți distincți sau 3 subtipuri ai antigenului : AgHBe1, AgHBe2, și posibil AgHBe3. Antigenul *e* ar conține IgG, iar sistemul ar fi un sistem reactiv IgG — anti-IgG. Mai recent, AgHBe a fost identificat cu o parte integrantă a „miezului" (core) particulelor Dane.

Persistența AgHBe ar constitui, după unii, un indiciu al evoluției bolii către cronicizare. De asemenea, persistența AgHBe se poate asocia cu hepatita cronică persistentă sau activă, deja constituită. O incidență ridicată a AgHBe a fost observată în secțiile de dializă renală.

AgHBe este un „excelent marker“ al infectivității, prezența în ser fiind asociată și cu prezența de particule Dane. Prezența AgHBe în sînge reprezintă, de asemenea, un marker al transmisibilității hepatitei de tip B atît de la persoană la persoană, cît și transplacentar de la mamă la făt. După unele cercetări, numai sîngele cu AgHBs, care conține și AgHBe, este infecțios.

Anticorpii anti-AgHBe sînt detectați cel mai obișnuit la bolnavii care s-au vindecat de hepatită de tip B, prezența lor constituind un semn favorabil. Au fost puși în evidență și în sîngele purtătorilor asimptomatici de AgHBs, la care testele funcționale hepatice erau normale. Datele corespunzătoare arată că sîngele AgHBe-pozitiv este mult mai probabil a fi infecțios, decît sîngele anti-AgHBe-pozitiv.

Alte antigene ale hepatitei B. În ultimii ani, a fost descris un alt antigen, asociat cu infecția cu virus hepatitic B, denumit *antigen delta.* A fost detectat prin imunofluorescență în nucleii hepatocitelor, la bolnavii cu hepatită cronică de tip B, iar ulterior a fost evidențiat și în ser. Imunologic, este distinct de AgHBc, natura lui fiind încă obscură. S-a sugerat că ar fi asociat cu un agent defectiv non A-non B, care necesită o funcție „helper“ a virusului hepatitei B. Actualmente, antigenul delta este considerat ca reprezentînd un virus defectiv de tip ARN de 35—37 nm, a cărui replicare este dependentă de infecția floridă concomitentă cu virus B. Deci antigenul delta poate fi detectat numai la cei infectați cu virusul hepatitic B. Suprainfecția hepatitei B cu acest virus, reprezentat de antigenul delta, se pare că „modulează“ evoluția hepatitei B, mai ales în sens de agravare, determinînd un nou puseu citolitic de hepatită.

Rezistența virusului hepatitic B față de o serie de factori fizici și chimici este neobișnuit de mare și prezintă o mare importanță practică. Virusul B rezistă la 60°C, timp de 1 an, fiind distrus numai prin fierbere prelungită sau autoclavare. De asemenea, rezistă la eter, fenol, betapropiolactonă, nitrogen-muștar, clorinarea apei în limitele potabilității. Este puțin afectat de razele ultraviolete.

Boala experimentală a fost obținută la om (voluntari, copii deficienți), demonstrîndu-se că nu există imunitate încrucișată între cele 2 tipuri de hepatită (A și B). Ulterior (1969—1973), s-a folosit cimpanzeul pentru transmiterea și studierea hepatitei virale B, animal care poate face boala și în mod natural.

8.8.1.3. VIRUSUL HEPATITIC C

Virusul hepatitic C al hepatitei sau hepatitelor non A-non B. Diverși cercetători au descris prezența unei hepatite acute, care prin testele serologice specifice, nu era nici de tipul A, nici de tipul B, pe care au denumit-o provizoriu *hepatita virală de tip C* sau *hepatita virală non A-non B* sau *hepatitele virale non A-non B.* Krugmann vorbește de cîțiva ani de hepatită C și hepatită D. Se admite că sînt implicați cel puțin 2 sau 3 agenți virali distincți (sau serotipuri), reprezentați sub forma unor particule virale de 22—27 nm. Nu există încă un acord, pentru a se stabili identitatea lor, prin decelarea ca antigene specifice și teste serologice specifice.

Primele dovezi asupra existenței unui alt virus hepatitic au rezultat din studiul hepatitelor posttransfuzionale. Prince, în 1974, a constatat că din 51 de cazuri de hepatită posttransfuzională, numai 15 (29%) au fost de tip B, în timp ce 36 (71%) nu puteau fi atribuite nici virusului B, nici virusului A, nici altor virusuri cunoscute că ar putea determina hepatite virale (virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul herpetic etc.). El a emis ipoteza existenței unui alt virus hepatitic, propunînd denumirea de *virus hepatitic de tip C*. Acesta părea să fie un parvovirus (dimensiuni 20—22 nm), care transmis la marmoset a provocat o hepatită tipică. Ulterior, hepatita a fost transmisă și la cimpanzei. Un alt studiu (Shirachi și colab.), a ajuns la concluzia că 90—95% din hepatitele posttransfuzionale se încadrează în grupul hepatitelor non A-non B, reușind să izoleze la 13 cazuri ceea ce au numit „antigenul C". Constatări similare asupra etiologiei hepatitelor posttransfuzionale a făcut și M. Voiculescu și colab., AgHBs fiind decelat, prin testul sensibil radioimun, numai în 15,5% din cazuri.

Incubația și *evoluția* hepatitei non A-non B sînt similare cu cele ale hepatitei virale de tip B.

Prezența hepatitei virale non A-non B a fost observată într-o zonă în care hepatita virală era endemică, la un număr de 12 bolnavi, care nu primiseră transfuzii de sînge, ceea ce sugera eventualitatea altor posibile modalități de transmitere.

Alte date ulterioare sugerează existența a cel puțin 2 agenți non A-non B (variații ale caracteristicilor clinice și epidemiologice ale hepatitei non A-non B; raportarea unor îmbolnăviri multiple, repetate, de hepatită non A-non B). În 1979, Shimizu și colab., au identificat 2 formațiuni ultrastructural diferite în celulele hepatice ale cimpanzeilor inoculați cu plasmă infectată, recoltată de la 2 bolnavi cu hepatită non A-non B. Agentul infecțios de la unul din bolnavi s-a asociat cu dezvoltarea unor particule tubulare de 20—25 nm în citoplasma hepatocitelor, pe cînd agentul provenit de la al doilea bolnav s-a asociat cu dezvoltarea unor agregate de particule de 20—27 nm, în nucleii hepatocitelor. Cercetătorii respectivi au considerat că structurile citoplasmice și nucleare sînt în mod specific asociate cu hepatita non A-non B și reprezintă markeri importanți ai infecției.

Astăzi se contează pe existența a 3 virusuri non A-non B.

Obținerea unui antigen specific *C* ar permite identificarea prin reacții serologice a acestui tip de hepatită virală, frecventă în cazurile posttransfuzionale, dar care se poate întîlni și în unele cazuri de hepatită de „tip nespecificat", cu transmitere uzuală (M. Voiculescu).

8.8.2. EPIDEMIOLOGIE

Răspîndire. Hepatita virală, boală endemo-epidemică, este răspîndită pe întregul glob, în majoritatea țărilor situîndu-se între primele 3—4 boli infecțioase ca incidență.

Morbiditatea reală a hepatitelor virale este dificil de evaluat, din cauza diferențelor în supraveghere și înregistrare, în multe țări declararea fiind facultativă. Statisticile se referă numai la formele icterice; numeroasele forme anicterice și infecțiile inaparente rămîn necunoscute, aceste ultime două categorii reflectîndu-se numai prin prezența anticorpilor specifici față de hepatita de tip A, prezenți la 60—80% la persoanele în vîrstă de peste 60 de ani.

Morbiditatea declarată variază foarte mult în diversele țări ale lumii; în majoritatea celor cu declarare obligatorie corectă situîndu-se în medie între 100—150 și 200—300 la 100 000 de locuitori. În țara noastră, morbiditatea a oscilat în ultimii ani între 207,1 (în 1976) și 296,9 (în 1978), cu un maximum de 348,6 (în 1964), la 100 000 de locuitori.

Curbele epidemice multianuale arată un aspect ondulant, cu creștere timp de cîțiva ani a morbidității, urmată de o scădere și apoi de un nou val epidemic. Acest aspect se explică prin cuprinderea și apoi reducerea masei receptive de copii, în decurs de cîțiva ani, față de virusul A, urmată de o nouă recrudescență epidemică, în funcție de apariția de noi contigente de copii receptivi, îndeosebi copiii în vîrstă de 5-9 ani. Valurile epidemice de hepatită A au o durată între 3 și 10 ani sau mai mult.

Morbiditatea în mediul urban este mai mare decît în mediul rural. Pe grupe de vîrstă, morbiditatea este maximă la copil între 5 și 9 ani și între 10 și 14 ani, urmate de grupa 15—19 ani. Morbiditatea la copil este de aprox. 3 ori mai mare decît la adult și este dominată net de hepatita virală de tip A, care formează 85—90% din totalul cazurilor. La sugar, domină hepatita de tip B.

Pe sexe, morbiditatea arată o ușoară predominanță a sexului masculin.

Morbiditatea sezonieră arată, în țările temperate, o incidență maximă a îmbolnăvirilor în lunile de toamnă-iarnă. Curba epidemică atinge un acmeu în lunile octombrie și noiembrie, apoi scade puțin, menținîndu-se la valori destul de mari în decembrie, ianuarie, februarie, pentru ca în lunile de primăvară și vară, morbiditatea să aibă cele mai scăzute valori. Totuși, tendința de creștere a morbidității se schițează încă din iulie-august. Sezonalitatea este imprimată de hepatita A, fiind mai marcată la vîrsta copilăriei și la adolescenți, în timp ce la adulți, curba morbidității prezintă un aspect uniform, monoton în tot timpul anului. Acest aspect este determinat de predominanța la această vîrstă a hepatitei virale B.

Morbiditatea are un caracter profesional pentru personalul medico-sanitar, la care frecvența hepatitei virale este de 10 ori mai mare față de restul populației.

Letalitatea (numărul de decese la 100 bolnavi) este sub 1%. În țara noastră, în 1977, a fost de 0,4%, față de 0,5% în 1976. Letalitatea este mult mai mare la sugar și în hepatita B, de 3—4 ori mai mare față de hepatita A.

Mortalitatea (proporția deceselor la 100 000 locuitori) a fost în țara noastră de 1,1 în 1977, față de 2,4 în 1965.

8.8.2.1. EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI A

Incidenţă. Hepatita virală de tip A, epidemică prin definiţie, este cea mai răspîndită formă etiologică, reprezentînd 65—70% din totalul morbidităţii prin hepatită virală, în ansamblu. Hepatita A domină la vîrsta copilăriei, unde este responsabilă de 85—90% din totalul cazurilor, în timp ce la adulţi reprezintă 20—40% din incidenţa îmbolnăvirilor.

Hepatita virală de tip A prezintă o proporţie însemnată a infecţiei subclinice, asimptomatice, estimată la 10 :1, chiar 30 :1, faţă de formele clinice manifeste. Infecţiile subclinice sînt responsabile în majoritatea cazurilor de prezenţa anticorpilor anti-virus A la 60—90% din populaţia adultă.

Rezervorul de virus este constituit, în exclusivitate, de om *, fiind format din bolnavii de hepatită virală clinic manifestă (forme icterice şi anicterice) şi de persoanele cu infecţii asimptomatice.

Nu s-au semnalat purtători cronici sanguini sau intestinali de virus hepatitic A şi se consideră că este puţin probabil ca aceştia să existe. Avînd în vedere posibilitatea răspîndirii foarte mari, prin excrete, a virusului hepatitic A în natură, contaminarea apei şi alimentelor poate constitui de asemenea un factor important de răspîndire a infecţiei.

Transmiterea, după unii aproape exclusivă, a hepatitei virale de tip A se face pe *cale fecal-orală,* comună şi altor infecţii intestinale, bacteriene sau virale. Virusul a fost detectat în scaun, încă din a doua jumătate a incubaţiei, cu 2—3 săptămîni înainte de apariţia icterului ; a fost prezent pe toată durata perioadei prodromale şi în primele 8—10 zile de la apariţia icterului.

Transmiterea cea mai frecventă este prin *contact direct* şi prelungit cu izvorul de infecţie, prin sărut sau contact intim, ca în mediul familial sau în colectivităţile de copii. Un rol important îl joacă mîinile murdare, îndeosebi în cazul instituţiilor de copii şcolari şi preşcolari şi a persoanelor care îngrijesc bolnavii de hepatită, neglijînd măsurile elementare de igienă.

Transmiterea indirectă se face prin : obiecte contaminate (veselă, jucării, rufărie, termometre şi alt instrumentar medical, vase de noapte, closete), muşte, apă şi alimente. Transmiterea prin alimente contaminate poate genera epidemii ; numeroase cazuri şi epidemii s-au produs după consumarea de alimente contaminate cu virus A (lapte, unt, prăjituri, îngheţată, suc de portocale, diverse crudităţi, moluşte, stridii, scoici). Epidemiile de tip alimentar au un caracter limitat localizat şi o evoluţie scurtă în jur de 1 lună.

Epidemiile hidrice constituie o eventualitate nu prea rară. Transmiterea prin intermediul apei contaminate cu virus A este pe deplin posibilă, fiind favorizată de eliminarea virusului prin fecale şi de rezistenţa acestuia în mediul extern, supravieţuind chiar după clorinarea uzuală a apei.

---

* Excepţional, cimpanzeii pot contracta infecţia hepatică şi o pot transmite la om, determinînd infecţii accidentale la persoanele din jur.

Transmiterea parenterală, prin sînge, ace contaminate, seringi, stilet este practic rară, sîngele fiind infecţios numai în perioada de viremie, iar aceasta este scurtă, tranzitorie, în hepatita de tip A. Întrucît starea de purtător nu a fost observată în acest tip de hepatită, virusul A nu poate avea nici un rol în cadrul hepatitelor posttransfuzionale.

Nu există probe pentru transmiterea aerogenă a hepatitei de tip A. De asemenea, transmiterea prin urină (urina recoltată în primele zile de icter s-a dovedit infecţioasă) sau prin contact sexual nu sînt suficient de argumentate.

Perioada de contagiune începe din a doua parte a incubaţiei, cuprinde perioada preicterică şi continuă aprox. 10 zile în perioada icterică. În consecinţă, o izolare de pînă la 14 zile de la debutul bolii clinice sau pînă la 10 zile de la apariţia icterului ar constitui o margine sigură pentru încetarea stării de contagiozitate a bolnavului respectiv.

Receptivitatea faţă de hepatita A este generală şi începe din copilărie, fiind favorizată de starea de subnutriţie, carenţa de vitamine, existenţa unor boli anterioare sau asociate, surmenaj fizic sau (şi) intelectual (la şcolari), lipsa de igienă personală. Hepatita A este hepatita virală a copilăriei şi a adultului tînăr. Studii recente, în diverse ţări, au arătat o prevalenţă crescîndă a anticorpilor anti-virus A cu vîrsta (pînă la 92% în unele ţări la persoanele peste 50 de ani) şi relaţia cu nivelul socio-economic, prevalenţă mai mare la populaţiile cu condiţii social-economice precare.

Imunitatea specifică dezvoltată din infecţii clinice şi mai ales subclinice (ultimele de 10 ori mai frecvente) de hepatită A durează toată viaţa. Anticorpii încep să devină detectabili în perioada apariţiei bolii clinice. Atît IgM cît şi IgG anti-virus hepatitic A apar precoce în cursul infecţiei. Cu toate acestea, iniţial predomină anticorpii IgM specifici, care constituie un marker valoros al unei infecţii recente cu virusul hepatitic A.

8.8.2.2. EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI B

Incidenţă şi răspîndire. Hepatita B a luat o mare extindere după al doilea război mondial, actualmente fiind frecvent întîlnită pe întregul glob, chiar şi în arii geografice îndepărtate sau teritorii insulare. Prevalenţa hepatitei B este destul de importantă, în special în ţările în curs de dezvoltare din Asia şi Africa, unde 13—20% din populaţie sînt purtători de AgHBs, iar 50—90% au serologie pozitivă. De asemenea, hepatita B se află în creştere în ţările dezvoltate, fiind favorizată atît de inoculări, cît şi prin calea oral-orală (sărut) şi altele. După Krugman, există în lume 150—200 de milioane de persoane cu infecţie activă cu virus hepatitic B.

Morbiditatea prin hepatita B a crescut în ultimii 20—30 de ani, din următoarele cauze :

— multiplicarea enormă a manoperelor medicale, cu posibilităţi crescute de transmitere parenterală a virusului ;

— creşterea enormă a numărului de transfuzii de sînge şi de derivate de sînge ;

— extinderea centrelor de hemodializă și creșterea numărului persoanelor dializate periodic (risc de hepatită posttransfuzională);

— folosirea ilicită de droguri de administrare parenterală, în unele țări occidentale :

— creșterea posibilităților de răspîndire a hepatitei B pe cale neparenterală și prin transmitere veneriană ;

— creșterea continuă a rezervorului de virus B, prin purtătorii cronici de virus (hepatite cronice persistente sau agresive, purtători aparent sănătoși).

Situația epidemiologică actuală se caracterizează prin existența unei puternice endemii de hepatită B, în toată lumea, cu densități variabile, după zone geografice.

Repartiția cazurilor de hepatită virală B pe luni este uniformă în tot cursul anului.

După *vîrstă*, hepatita B domină la adulți. În țara noastră, prezența AgHBs, la copil, a fost constatată în proporție de 13,2—18%. Procentul cel mai mare de hepatită B (35,3%) a fost constatat la vîrsta de 0—1 an, într-un studiu efectuat în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina. Procentul scade la vîrsta de 1—3 ani (22,9%), devine minim (7,5%) la 4—7 ani, pentru ca să crească din nou la vîrsta școlară (15,2%). Creșterea incidenței AgHBs la școlari se datorește probabil multiplicării manevrelor parenterale (IDR, vaccinări etc.), care se practică la această vîrstă.

Pe *sexe*, se remarcă proporția mai mare de cazuri de hepatită B la băieți (16,7%), față de fete (10,1%).

Rezervorul de virus hepatitic B este reprezentat de om, cuprinzînd :

— bolnavii de hepatită virală acută de tip B ;

— bolnavii de hepatită cronică, purtători de AgHBs (35—90% din totalul bolnavilor cu hepatită cronică) ;

— bolnavii cu ciroză posthepatită B, cu AgHBs prezent ;

— bolnavii cu cancer primitiv hepatic, dintre care 20—30% sînt purtători de AgHBs ;

— purtătorii cronici de AgHBs, aparent sănătoși (0,5—5%, în diversele țări europene ; 5—20% în regiunile tropicale). Frecvența purtătorilor sănătoși este mai crescută la bărbați față de femei, la copii față de adulți, în mediul urban, față de rural, mai crescută la pacienții cu deficiențe imunologice.

Purtătorii de AgHBs nu sînt toți la fel de contagioși, infecțiozitatea fiind maximă la cei care prezintă în sînge, pe lîngă AgHBs, particule Dane, AgHBe și polimeraza ADN.

Produsele umane, care pot conține virusul B, semnalizat prin prezența AgHBs sînt : sîngele și anumite derivate de sînge, sîngele menstrual, saliva, secreții nazofaringiene, bila, sperma, secreția vaginală, laptele de femeie, urina (inconstant). AgHBs a fost pus în evidență în salivă în proporție de 50—86% la bolnavii cu hepatită B sau la purtătorii asimptomatici. La bolnavi, AgHBs se decelează în salivă în primele 3 săptămîni de boală, iar la purtătorii cronici, indefinit, în mod intermitent. Saliva este considerată vehiculul principal în transmiterea neparenterală a virusului B, prin : sărut, picături de salivă răspîndite în aer, pe miini, pe alimente, pe obiecte (îndeosebi veselă).

Alăptarea maternă nu determină infectarea sugarului cu virus B, probabil din cauza cantităților mici de antigen și a prezenței de anticorpi specifici anti-AgHBs în lapte.

Nu s-a constatat prezența de AgHBs în scaun și nici nu s-a realizat transmiterea bolii cu filtrat de materii fecale.

În centrele de hemodializă, AgHBs a fost detectat pe suprafața obiectelor din jurul bolnavilor purtători de virus B, ceea ce demonstrează necesitatea ca bolnavii cu AgHBs să fie izolați de ceilalți.

Perioada de contagiozitate. AgHBs poate fi detectat în sînge, de la 6 zile (foarte precoce în incubație) pînă la 30 de zile de la inocularea parenterală sau la 56—60 zile după transmiterea neparenterală. Antigenul poate fi detectat cu o săptămînă pînă la 2 luni înainte de creșterea transaminazelor. La cei mai mulți bolnavi cu hepatită B, AgHBs este prezent constant în perioada tardivă a incubației și în timpul perioadei preicterice a bolii. În unele cazuri, AgHBs devine nedetectabil, la scurt timp după apariția icterului, în cele mai multe cazuri însă persistă 1—2 luni, în perioada acută a bolii. Între 5 și 10% din bolnavi, continuă să prezinte AgHBs timp de 2—5 luni și chiar 1 an de la vindecarea clinică ; în general, persistența antigenemiei peste 3 luni de la detectare constituie un indiciu în privința riscului de a rămîne purtător cronic de virus. După Krugman, la copil, starea de purtător cronic de AgHBs poate surveni la aprox. 1% din cazurile de hepatită icterică tip B.

Izolarea timp de 40 de zile a bolnavilor cu hepatită acută virală ar exclude riscul de a mai fi contagioși pentru 95% din foștii bolnavi.

Transmitere. Calea primordială de *transmitere* a hepatitei B este *calea parenterală*, incluzînd variate modalități :

— *Transmiterea prin sînge și derivate de sînge* (hepatita posttransfuzională și hepatita în centrele de hemoliză).

— *Transmiterea prin manevre medicale*, efectuate cu instrumentar nesterilizat (injecții, vaccinări parenterale, intradermoreacții, puncții diverse, puncții venoase pentru recoltare de sînge, puncții digitale pentru hemograme, determinări de grup sanguin, acupunctură, intervenții chirurgicale, manopere stomatologice, extracții dentare etc.). Transmiterea prin instrumente nesterilizate în stomatologie este determinată, în principal, de prezența frecventă a AgHBs în saliva purtătorilor cronici de antigen. Transmiterea virusului B de la stomatologii purtători de AgHBs la pacienții îngrijiți de aceștia este practic excepțional de rară. Prin instrumentar medical contaminat, se poate transmite virusul B și în alte specialități medicale (O.R.L., oftalmologie, ginecologie).

— *Transmiterea prin manevre nemedicale* (manichiură și pedichiură, bărbierit, ventuze, tatuaj, puncția lobului urechii pentru cercei, injecții practicate de persoane necalificate, utilizarea în comun a periilor de dinți, escoriații sau plăgi în contact cu sîngele unui purtător de AgHBs, înțepături și zgîrieturi accidentale la cei care manipulează sînge sau îngrijesc bolnavii cu AgHBs pozitiv etc.).

Transmiterea neparenterală (apreciată la 17—26,9 chiar 38%) se realizează prin variate modalități : pe *cale digestivă* (înghițirea accidentală de sînge sau ser infecţios în laborator); prin *sărut* (prin saliva încărcată cu virus); prin *contact sexual* (unii autori clasează hepatita B ca a 3-a boală venerică, după gonoree şi sifilis); prin *contact intim intrafamilial* (transmiterea intrafamilială), considerată puţin probabilă, este dovedită prin existenţa mai multor cazuri de hepatită B în aceeaşi familie (transmitere percutană sau permucoasă). Nu este posibil transmiterea fecal-orală, deoarece virusul hepatitei B nu se elimină prin scaun.

Transmiterea prin urină constituie o eventualitate posibilă, dar de importanţă minoră.

Transmiterea prin *exsudatele* ulcerelor pielii, care conţin AgHBs, este posibilă îndeosebi în ţările tropicale.

Transmiterea prin ţînţari constituie o eventualitate posibilă, cu importante implicaţii epidemiologice, în ţările tropicale. Ca vectori potenţiali de virus B, pot fi considerate şi unele specii de *ploşniţe* (Cimex hemipterus) şi gîndacii negri de bucătărie.

Transmiterea verticală, de la gravidă la făt, de la mamă la copil. Mamele cu infecţie hepatitică de tip B, survenită în timpul sarcinii sau anterior acesteia, pot transmite infecţia la copiii lor. Se conturează 2 situaţii distincte: apariţia hepatitei acute virale de tip B în perioada graviditäţii; apariţia graviditäţii la femei purtătoare cronice de virus hepatitic B.

În prima situaţie, riscul cel mai mare este cînd îmbolnăvirea s-a produs în al III-lea trimestru al sarcinii. Din nou-născuţii infectaţi, care pot fi AgHBs-negativi la naştere, 85—90% devin AgHBs-pozitivi, în interval de 1—2 luni după naştere, dezvoltînd o hepatită, de obicei fără manifestări clinice sesizabile, evidenţiată numai biochimic şi histologic. Cei mai mulţi din aceştia devin purtători durabili de AgHBs, iar o parte evoluează spre hepatită cronică.

În a 2-a situaţie, copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs prezintă riscul unei antigenemii persistente într-o proporţie numai de 5—7% din cazuri.

În ambele situaţii, infecţia nou-născuţilor se face în uter sau în timpul naşterii.

Transmiterea transplacentară a virusului B este posibilă, fiind demonstrată prin evidenţierea AgHBs în sîngele cordonului ombilical la nou-născuţii din mame AgHBs-pozitive. Rezultatele diverselor cercetări sînt încă discordante. Prezenţa AgHBe la gravidă constituie un factor favorizant al transmiterii verticale de la mamă la făt; astfel, în studii efectuate în Taiwan au arătat că 85% din copiii născuţi din mame cu AgHBe prezent au devenit purtători de AgHBs, în timp ce numai 31% din copii au devenit purtători, dacă mamele nu aveau AgHBe. Alte studii au arătat că gravidele cu anticorpi anti-AgHBe nasc copii indemni, fără hepatită.

Transmiterea prin organe şi ţesuturi, eventualitate rară, este posibilă în secţiile de transplant şi hemodializă, infecţia hepatitică putînd fi transmisă de la persoanele purtătoare de AgHBs la receptor sau după transplant de măduvă osoasă, în caz de leucemie.

Transmiterea aerogenă este posibilă, dar extrem de rară. Se poate realiza prin picături Flügge și picături de salivă infectantă, răspîndite în aer sau prin stropi de sînge în aer în centrele de hemodializă.

Imunitate. Imunitatea *umorală* a fost studiată prin teste pentru detectarea de anticorpi anti-AgHBc, anti-AgHBs, și anti-AgHBe. Imunitatea *celulară* a fost cercetată prin diverse teste, între care cel de stimulare a limfocitelor și cel de inhibiție a migrării leucocitelor.

În evoluția procesului imunitar în hepatita virală B, unii autori au descris 3 faze distincte. În prima fază, hepatita acută se asociază cu prezența de AgHBs în ser și apariția de anticorpi anti-AgHBc. A doua fază coincide cu dispariția AgHBs (către a 30-a zi de la debutul bolii) și apariția imunității celular-mediate, pusă în evidență prin pozitivarea testului de inhibiție a migrării leucocitelor. Imunitatea mediată celular dispare după 3 pînă la 6 săptămîni. A treia fază începe cu apariția anticorpilor anti-AgHBs protectori, la aprox. 2 săptămîni pînă la 2 luni după dispariția AgHBs. Nu toți bolnavii dezvoltă anticorpi anti-AgHBs, detectabili prin metodele uzuale, care nu-i pot decela decît cînd se află în cantități mari. Prin metode foarte sensibile, anticorpii anti-AgHBs se detectează la majoritatea foștilor bolnavi. Acești anticorpi anti-AgHBs constituie o indicație pentru existența imunității specifice după hepatita virală B și pentru posibilitatea obținerii unei imunizări active prin vaccinare cu AgHBs.

Foștii bolnavi, care au avut hepatită B în trecut, cu sau fără anticorpi anti-AgHBs detectabili demonstrează prezența unei imunități omologe. Imunitatea este solidă față de o expunere uzuală la infecție. Cu toate acestea, nu poate fi absolută, dacă se produce o infectare masivă, cu material care conține cantități mari de virus hepatitic B.

8.8.2.3. EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI POSTTRANSFUZIONALE

Se consideră hepatită posttransfuzională, hepatita virală, clinică sau subclinică, care apare între 15 și 180 de zile după transfuzia de sînge sau după administrarea unor derivate de sînge contaminate cu virusuri hepatitice.

Aceste virusuri pot fi : *virusurile non A-non B, virusul hepatitic B* (cu totul excepțional virusul hepatitic A) și *alte virusuri*, care pot produce leziuni hepatice (virusul Epstein-Barr, virusul herpetic, virusul citomegalic și foarte rar altele).

Hepatita posttransfuzională se încadrează în bolile *iatrogene* cu risc calculat, întrucît nu este posibil actualmente să se asigure, pentru transfuzii, un sînge complet lipsit de infecțiozitate. Din totalul cazurilor de hepatită manifestă clinic spitalizate, hepatita posttransfuzională deține procente foarte variate (6—12%). În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, proporția hepatitei posttransfuzionale a fost mult mai redusă : 1,1%, la copii ; 1,2%, la adulți. La aceste procente, se adaugă formele sublinice, diagnosticate biochimic și histopatologic, care sînt de 2—4 ori mai frecvente decît cele icteriene.

În funcție de unitatea de sînge transfuzat (flacon de 450 ml) *incidența hepatitei posttransfuzionale* este, după țări, de 5—6 cazuri pentru 1 000 unități de sînge transfuzat. În țara noastră, unde unitatea este flaconul de 250 ml sînge, riscul este evaluat la 0,9—1,2 pe 1 000 unități de sînge.

Menținerea incidenței ridicate a hepatitei posttransfuzionale este determinată de o serie de cauze, între care :

— imposibilitatea detectării printre donatori a tuturor purtătorilor aparent sănătoși de virus hepatitic B ;

— decelarea numai a AgHBs nu permite descoperirea tuturor purtătorilor ; decelarea anticorpilor anti-AgHBc, constituie un indicator mai sensibil al prezenței virusului și trebuie adăugată pentru depistarea purtătorilor ;

— existența altor virusuri, în afara virusului B, ca agenți etiologici ai hepatitei posttransfuzionale, în primul rînd a virusurilor non A-non B, considerate azi cei mai frecvenți agenți ai acestui gen de hepatită ;

— creșterea enormă, în ultimile decenii, a utilizării sîngelui și a derivatelor de sînge ;

— înființarea centrelor de hemodializă, care comportă un risc crescut de hepatită B atît pentru bolnavi, cît și pentru personal. Virusul hepatitei B poate fi introdus în aceste unități prin bolnavi, personal sau sînge, plasmă sau derivate de sînge. O dată instalat, virusul poate fi răspîndit printre bolnavi și personal prin contact direct între persoane sau prin infecție parenterală.

Frecvența hepatitei posttransfuzionale mai este în funcție și de alți factori ca :

— proveniența sîngelui ; sîngele „comercial“ de la donatori plătiți prezintă un risc de 10 ori mai mare ;

— corectitudinea controlului donatorilor ;

— corectitudinea preparării unor sortimente derivate din plasmă ; s-a semnalat apariția de hepatită, chiar din unele preparate de gammaglobulină, insuficient debarasate de virus (eventualitate excepțională) ;

— starea de imunitate a populației față de hepatita virală, mai ales de tip B.

Incidența hepatitei după transfuzii de sînge este mai mare la sugari și la copiii mici, întrucît aceștia sînt lipsiți de imunitate antihepatitică.

În afară de sînge, virusul B poate fi conținut în următoarele *derivate de sînge :* concentrate de hematii, de leucocite sau de trombocite, hematii congelate, plasmă, fibrinogen, globulină antihemofilică, trombină, ser de convalescent. Nu conțin virusul hepatitic B ; albumina umană (preparată după tehnica standard) și imunoglobulinele (preparate după metoda Cohn). De asemenea, se pare că ar fi fără risc fibrina (bureții de fibrină) și plasminogenul.

Profilul etiologic al hepatitei posttransfuzionale, actualmente este reprezentat în aprox. 90% de virusurile non A-non B, iar 10% de virusul hepatitic B. Aceasta se datorește scăderii treptate a rolului virusului B, prin eliminarea dintre donatorii de sînge a purtătorilor de AgHBs. Mult mai rar, intervin unele virusuri cunoscute precum : virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul herpetic și probabil și unele enterovirusuri. Participarea virusului hepatitic A este posibilă, dar reprezintă o eventualitate excepțională, dacă sîngele transfuzat a fost recoltat în perioada de viremie. Aceasta este de scurtă durată în hepatita A, iar existența stării de purtător cronic de virus A nu a fost demonstrată pînă acum.

8.8.3. PATOGENIE

Hepatita virală A. Patogenic, a fost studiată atît experimental pe om (voluntari, copii defectivi), pe maimuțele de tip Saguinus (marmoset) și pe cimpanzei, cît și cu ocazia îmbolnăvirilor naturale de hepatită, mai ales în epidemii.

Infecția cu virus hepatitic A se realizează, în mod natural, pe *cale digestivă*, aceasta constituind calea uzuală, primordială ; excepțional, infecția se poate produce și pe cale parenterală.

Incubația este de 25—40 zile. Virusul A este prezent în sînge și în scaun din a doua jumătate a incubației.

După pătrunderea în organism, virusul hepatitic A invadează mai ales *ficatul*, unde se realizează probabil și replicarea maximă și unde determină leziuni ale hepatocitelor, printr-un *efect citopatic direct* și infiltrație inflamatorie a stromei hepatice.

Viremia în hepatita virală de tip A este de scurtă durată, virusul A aflîndu-se în sînge, în perioada inițială a bolii, așa cum demonstrează : infecțiozitatea sîngelui, prezența fenomenelor generale de boală infecțioasă și variatele manifestări clinice hepatice și extrahepatice.

Eliminarea virusului A se face, în cantități apreciabile, prin tubul digestiv în materiile *fecale,* în ultimile zile ale incubației, în perioada preicterică și în primele 7—10 zile ale perioadei icterice. În fecale, virusul A poate fi vizualizat sub forma unor particule de 27 nm, prin imunelectronoscopie. La nivelul tractului digestiv, virusul determină leziuni de gastroduodenită acută.

Afectarea hepatică poate evolua *clinic* (tulburări ale funcției biliare, ale diverselor metabolisme controlate de ficat și afectări ale funcției detoxifiante a acestuia) sau *subclinic* (evidențiată biochimic, histologic și prin vizualizarea particulelor virale în fecale). Infecțiile inaparente (subclinice) reprezintă majoritatea, proporția lor fiind de 10 : 1, față de cele clinic manifestate.

Icterul, realizat printr-un mecanism mult cercetat și discutat, expresia principală a formelor clinice, poate fi accentuat și prelungit prin tulburări funcționale ale căilor biliare extrahepatice, ca și prin colestază intrahepatică.

Tulburările în *metabolismul proteinelor serice* (scăderea albuminei și creșterea globulinelor), bine exprimate de la debut și creșterea globulinelor), bine exprimate de la debut în hepatita A, se evidențiază prin modificări ale testelor de disproteinemie. În cadrul globulinelor, o creștere marcată prezintă IgM, în timp ce IgG cresc ușor, iar IgA rămîn normale. În formele severe, cresc considerabil aminoacizii în sînge, precum și amoniacul.

Tulburările în sinteza factorilor de coagulare (protrombina, proaccelerina, proconvertina, factorul Christmas) sînt deosebit de importante, exprimîndu-se prin creșterea timpului de protrombină și scăderea concentrației de protrombină, reprezentînd un indicator fidel și precoce de gravitate și de prognostic grav imediat în hepatita virală acută.

Tulburările în metabolismul lipidelor se exprimă prin scăderea colesterolului total, mai ales a celui esterificat. În formele colestatice, apare în ser o lipoproteină anormală, denumită lipoproteina X.

Tulburările în metabolismul glucidelor se traduc prin apariția de curbe patologice ale glicemiei, utilizarea redusă a glucozei, creșterea cetonemiei.

Tulburările în metabolismul apei și al electroliților se manifestă prin relativa retenție hidrică și sodică în perioada de stare („edem infraclinic"), cu criză poliurică în declinul bolii, cu eliminarea crescută de apă și de sodiu. În forma comună, nu se constată o retenție hidrică, apa totală rămînînd nemodificată, ci numai o tulburare de repartiție, prin creșterea lichidului extracelular.

Tulburări în metabolismul unor minerale. În hepatita virală acută, crește *sideremia* (probabil prin leziunile hepatocitelor) și *cupremia.*

Lezarea celulelor hepatice se exprimă prin *creșterea unor enzime în sînge,* cum sînt *transaminaza glutamicpiruvică* (TGP) și *transaminaza glutamic oxalacetică* (TGO). Concomitent, cresc și alte enzime, ca: sorbitoldehidrogeneza, ornitincarbamiltransferaza, aldolaza și altele. În hepatita colestatică, crește fosfataza alcalină.

Alterarea funcției detoxifiante a ficatului se exprimă prin prezența și acumularea de substanțe toxice, rezultate din tulburarea metabolismului hepatic, în special din deficiența de neutralizare a lor. Cel mai util test de apreciere a funcției detoxifiante a ficatului este testul cu bromsulfaleină (BSP).

În hepatita virală de tip A, nu se ajunge, decît cu totul excepțional, la marea insuficiență hepatică acută din hepatita fulminantă.

Hepatita virală acută de tip A se caracterizează prin *tendința de vindecare rapidă* și *completă,* simptomele clinice și modificările biochimice normalizîndu-se în cîteva săptămîni. *Restitutio ad integrum* apare ca o regulă și nu există cazuri documentate de hepatită A, care să fi trecut în hepatită cronică sau în necroză hepatică subacută.

Vindecarea în hepatita virală A este urmată constant de o *imunitate specifică persistentă, definitivă,* demonstrată și prin prezența corpilor anti-antigen A, pînă la vîrsta cea mai înaintată. Nu există imunitate încrucișată față de hepatita virală B.

Hepatita virală B. Patogenia hepatitei virale de tip B se deosebește esențial de aceea a hepatitei virale A, din cauza diferențelor de structură și de patogenitate ale celor 2 virusuri (virusul B are ADN, iar virusul A are ARN), ca și a răspunsului imun al fiecărei persoane. Cunoștințele actuale asupra patogeniei hepatitei B, au fost obținute pe modele experimentale similare și pe baza studiului bolii naturale la om.

În hepatita virală B, infecția se realizează frecvent pe *cale parenterală,* dar și pe *cale orală* și pe alte căi. Experimental, în infecția parenterală, incubația este mai scurtă (41—69 de zile), iar virusul se poate decela în sînge precoce, chiar în a 7-a zi de la infecție. În infecția orală, incubaţia este mai lungă (88—108 zile), iar virusul apare în sînge mai tîrziu, după 54 de zile.

Evoluţia hepatitei B este, în ansamblu, mult mai severă decît a hepatitei A. Se admite că numai hepatita B poate evolua spre forma fulminantă letală sau spre cea cronică. Această evoluţie particulară a hepatitei este determinată de calităţile patogenice ale virusului hepatitic B (se pare că subtipul *ay* generează hepatite B severe ; subtipul *ad* este mai frecvent la purtătorii cronici de virus şi în hepatitele cronice) şi cu răspunsul imun, pe care îl declanşează în organism.

Acţiunea citopatică directă a virusului B asupra hepatocitelor nu a fost dovedită în mod sigur şi pare să deţină un rol minor în patogenie, rolul primordial revenind proceselor imune. Se admite că virusul B nu determină direct citoliză hepatică, ci prin intermediul reacţiilor imune ale organismului, care pot fi variate. Sînt semnificative, în acest sens : antigenemia abundentă de AgHBs la purtătorii cronici asimptomatici, fără sau cu deficite imunologice, în contrast cu antigenemia redusă sau absentă din hepatitele cronice agresive ; existenţa unor perturbaţii ale imunităţii umorale şi celulare, la bolnavii cu hepatită B, care nu se vindecă ci evoluează spre o formă fulminantă letală sau spre cronicizare sau trecere în stare de purtător cronic asimptomatic de virus B.

Anomaliile răspunsului imun umoral constau în : lipsa de producere de anticorpi (toleranţă imunologică completă, conducînd la starea de purtător asimptomatic) ; producerea insuficientă de anticorpi (toleranţă imunologică parţială), cu prezenţă de complexe imune şi apariţia de hepatită cronică ; producerea excesivă şi precoce de anticorpi, cu formarea de complexe imune în exces, caracteristică hepatitei cu evoluţie fulminantă letală, cu citoliză hepatică masivă.

S-a constatat o deficienţă a imunităţii celulare în hepatita B, care nu evoluează spre vindecare. Imunitatea celulară alterată intervine în citoliza hepatică prin multiple mecanisme, care conduc în final la o distrugere a virusului, chiar şi la distrugerea hepatocitelor în care se află virusul.

În sinteză, evoluţia hepatitei virale de tip B se poate face normal spre vindecare sau anormal patologic.

Evoluţia normală spre vindecare survine în aprox. 90% din cazuri, cu următoarea succesiune cronologică a evenimentelor, privind virusul B în organism şi răspunsul imunitar ;

— Cel mai devreme după 7 zile de la infecţie, deci în incubaţie, apare AgHBs în sînge, fără nici o modificare imunologică.

— În perioada prodromală, preicterică, apar complexele imune, formate din antigen viral şi anticorpi, ceea ce clinic se traduce prin febră, artralgii, erupţii urticariene („boala complexelor imune").

— În perioada de stare, prin intrarea în acţiune a imunităţii celulare, apare citoliză hepatică, exprimată prin creşterea TGP şi TGO şi eliminarea antigenului viral şi a complexelor imune. Tot acum, apar în sînge anticorpii anti-AgHBc şi, ulterior, apar anticorpii anti-AgHBs, a căror curbă se dezvoltă spre convalescenţă.

— AgHBs dispare din sînge şi creşte titrul anticorpilor anti-AgHBs, mai uşor decelabili, după ce s-au eliberat de antigenul care îi masca, ceea ce anunță perioada de convalescență și vindecare. Concomitent, scad anticorpii anti-AgHBc, pînă la dispariția totală, în cazul unei vindecări complete, care survine în marea majoritate a cazurilor. Vindecarea în hepatita B este mai lentă decît în hepatita A.

— *Imunitatea* omologă apare în 80—85% din cazuri, obiectivindu-se prin prezența anticorpilor anti-AgHBs. Nu există imunitate încrucișată față de hepatita A.

Hepatita virală B determină și *infecții subclinice, asimptomatice*, cu dezvoltarea imunității specifice.

Evoluția anormală patologică survine în 10% din cazuri, cu diferite aspecte patologice :

— Starea de purtător cronic și asimptomatic de virus B rezultă dintr-o hepatită acută evidentă sau dintr-o infecție inaparentă. Purtătorii asimptomatici dezvoltă anticorpi anti-AgHBc, dar nu anticorpi anti-AgHBs.

— Forma fulminantă de hepatită acută este caracterizată prin prezența în exces de anticorpi și complexe imune, determinînd leziuni hepatice supraacute, de tipul fenomenului Arthus, cu reacții necrotice întinse.

— Forma cronică de hepatită B, cu imunitate celulară slabă, incapabilă să elimine virusul și cu prezența de complexe imune în forma activă, ceea ce determină citoliză hepatică, poate evolua în continuare spre ciroză postnecrotică și adesea spre cancer primar hepatic.

— Infecția cu virus hepatitic B, cu producție persistentă de complex antigen + anticorpi, determină leziuni tisulare extrahepatice (vasculare, renale, cutanate și altele).

Uneori, tabloul imunopatologic al hepatitei B se complică prin dezvoltarea de *fenomene autoimune*, evidențiate prin prezența de *autoanticorpi nespecifici de organ* (antinucleari, antimitocondriali, antimusculatură netedă, anti-albumină, anti-globulină) și autoanticorpi specifici, față de proteinele membranei hepatocitului.

Predispoziția genetică la infecția cronică cu virus hepatitic B se demonstrează prin evidențierea unor tipuri antigenice de histocompatibilitate (HLA—B_8 și HLA—B_{12}), care se însoțesc de o frecvență crescută a trecerii în hepatită cronică activă.

8.8.4. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Hepatita acută virală. Histopatologic, hepatita A și hepatita B nu se diferențiază, nu sînt distinctibile.

Ficatul. Macroscopic, se constată mărirea de volum a ficatului. *Microscopic*, se disting 3 tipuri de leziuni :

— Leziunile hepatocelulare sînt reprezentate de diverse grade de degenerescență, de la intumescență tulbure și degenerescență hialină, cu picnoză nucleară în formele medii, pînă la necroză și dispariția totală a celulelor lezate, în cazurile letale. Se pot întîlni și celule gigante, multinucleate. Modificările celulare hepatice cuprind întregul lob, dar se concentrează în zona centrolobulară. Leziunile sînt asemănătoare și în hepatita anicterică, dar mai puțin severe.

— Modificările reactive sînt reprezentate de : leziuni inflamatorii interstiţiale, cu infiltraţie difuză sau focală a spaţiilor periportale cu celule mononucleare, limfocite şi plasmocite, mai rar cu granulocite, frecvent cu histiocite ; proliferarea celulelor stelate şi a altor celule mezenchimale ; hiperplazia ţesutului reticuloendotelial ; regenerare hepatoepitelială.

Colestaza este reprezentată prin prezenţa de trombusuri biliare în canaliculele biliare şi pigment în celulele Kupffer şi în hepatocite.

— Modificările arhitecturii lobului hepatic, discrete în forma comună, evidente în formele mai severe, sînt reprezentate de distorsiunea cordoanelor de celule hepatice, fragmentarea trabeculelor şi colabarea tramei în zonele necrozate, cu păstrarea reţelei reticulare, condiţie importantă a asigurării regenerării şi reconstrucţiei ulterioare a trabeculilor hepatici.

În formele comune, rezoluţia este completă, *vindecarea fără sechele* reprezentînd evoluţia obişnuită a bolii. Regenerarea completă a celulelor hepatice se produce în 2—3 luni, vindecarea histologică fiind în general paralelă cu cea clinică şi biochimică, dar se finalizează în timp mai îndelungat. Această curbă evolutivă caracterizează imensa majoritate a îmbolnăvirilor cu virus hepatitic A.

În unele cazuri, tabloul de hepatită acută regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică şi clinică, realizîndu-se în 6—12 luni, chiar 24 de luni la copil, fără a lăsa sechele şi fără a manifesta tendinţe de cronicizare. În aceste cazuri, se realizează tabloul de *hepatită acută virală persistentă.*

Alteori, in unele cazuri de hepatită B şi hepatită non A-non B, evoluţia se face spre *hepatită cronică persistentă* sau *agresivă* (activă), spre *ciroză* sau spre *necroză masivă letală.* Evoluţia spre hepatită cronică şi ciroză se remarcă prin intensificarea procesului de proliferare fibroblastică, distrugerea reticulului lobular, concomitent cu prezenţa de infiltrate mononucleare şi a unor zone de necroză hepatocelulară.

Hepatita virală cronică. *Forma activă* sau *agresivă* se caracterizează prin infiltraţie densă de limfocite şi plasmocite în spaţiile porte, extinzîndu-se în periferia lobulilor (hepatită cronică periportală) şi prezenţa de focare de necroză, aşa-numita necroză „în bucăţi" *(piece-meal)* sau în „ciupituri de molii". S-au diferenţiat 2 subforme morfopatologice : una cu inflamaţie portală şi periportală şi necroză portală, cu progresiune posibilă spre ciroză, şi alta cu leziuni periportale şi „necroză submasivă" sau necroză „în punţi" *(bridging necrosis)*, cu formare de punţi de ţesut fibros între spaţiile portale şi venele centrale, de prognostic sever şi progresie certă spre ciroză.

Hepatita cronică persistentă prezintă infiltraţie inflamatorie limfocitară restrînsă, îndeosebi în sistemul port (hepatita cronică portală). Arhitectura lobulară este păstrată, leziunile hepatocelulare sînt minime sau absente, fibroza neînsemnată sau lipseşte. Necroza „parcelară" *(piece-meal)*, tipică pentru hepatita cronică activă, este absentă în hepatita cronică persistentă.

Hepatita fulminantă, supraacută, cu evoluţie letală în interval de 10 zile, se caracterizează macroscopic prin reducerea de volum a ficatului şi coloraţia galbenă sau pestriţă („muscad") a acestuia. Histologic, se constată necroză întinsă, difuză şi dispariţia hepatocitelor, care sînt înlocuite prin infiltrat inflamator cu celule polinucleare şi mononucleare. Uneori, pot fi observate la periferia lobilor resturi de ţesut hepatic viu. Regenerarea este nulă sau aproape nulă.

Leziuni ale altor organe: hipertrofia splinei şi a ganglionilor limfatici, leziuni inflamatorii ale căilor biliare, edem şi moderate leziuni degenerative pancreatice; aspecte de gastrită şi duodenită acută; discretă miocardită interstiţială; leziuni de glomerulonefrită difuză.

8.8.5. TABLOU CLINIC

Diferenţierea clinică între hepatita A, hepatita B şi hepatita non A-non B este greu de realizat. Totuşi, considerăm necesară prezentarea în mod separat a celor 3 tipuri principale de hepatită virală acută.

8.8.5.1. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ TIP A

Incubaţia variază între 15 şi 40 de zile (media aprox. 25 de zile).

Perioada prodromală *(preicterică)*. Într-o proporţie redusă de cazuri, această perioadă poate lipsi, boala începînd cu icter, ca prim simptom. Alteori, simptomatologia bolii se rezumă numai la această perioadă, realizînd forma anicterică.

Durata perioadei prodromale este de 4—6 zile, la copil, cu variaţii între 2 şi 12 zile, mai scurtă decît în hepatita B.

Debutul, în mod obişnuit, este brusc (spre deosebire de celelalte două hepatite). Rareori, debutul este brutal, alarmant şi atipic, putînd simula o gastrită acută, o toxiinfecţie alimentară sau o stare febrilă acută de tip gripal.

Tulburările *digestive*, prezente în peste 70% din cazuri, predomină în tabloul clinic al acestei perioade. Se constată: *inapetenţă, greaţă, vărsături*. Uneori, vărsăturile, frecvente şi violente, determină o stare de acetonemie, cu miros de acetonă al aerului expirat şi cu halenă fetidă. Deseori, sînt prezente *dureri epigastrice*, spontane sau la apăsare, *dureri în hipocondrul drept*, provocate prin destinderea capsulei ficatului, care creşte de volum. La unii copii, simptomatologia dureroasă abdominală superioară poate iradia în abdomenul inferior drept, pretînd la confuzie cu apendicita acută, sau se poate extinde către regiunea renală. Flatulenţa şi balonările postprandiale se pot întîlni la copiii mai mari, la cei mici predominînd meteorismul abdominal. Limba este saburală, alb-cenuşie. Constipaţia este preponderentă, dar nu exclusivă, la copil, la care se poate întîlni diareea, cel puţin la 1/5 din cazuri în debutul hepatitei virale.

Cînd manifestările digestive domină tabloul clinic al perioadei prodromale se realizează *tipul de debut digestiv al hepatitei virale A*.

Manifestările generale *de tip infecţios* se întîlnesc destul de frecvent, în această perioadă.

Febra, cu durata de 3—5 zile, obişnuit fără frisoane, este moderată, relativ joasă, cu oscilaţii mici, de aprox. 1 grad, între dimineaţă şi seară (febră „în ferăstrău"). Copiii mai mici prezintă mai frecvent febră şi cu valori mai ridicate, fără a depăşi 38,5°; la copiii mai mari, febra se observă mai rar. Mult mai rar, febra poate fi peste 39°, ridicînd probleme de diagnostic. Febra se însoțește de ușoară cefalee, alterarea stării generale și uneori de dureri musculare generalizate (la copiii mai mari) și manifestări catarale respiratorii, coriză, hiperemie faringiană, bronșită, tuse.

Cînd predomină aceste manifestări, se realizează *tipul de debut „gripal“* (sau pseudogripal) *al hepatitei virale A.* Această modalitate de debut este destul de rară, 2—4% din cazuri la copil, variind după grupele de vîrstă, ridicînd problema asocierii eventuale a unei viroze respiratorii.

Manifestările neuropsihice, frecvente în faza prodromală a hepatitei, în peste 50% din cazuri, constau în : *astenie marcată,* apatie, cefalee, irascibilitate, insomnie. Acest *tip de debut neuropsihic* este mai evident la școlari.

Debutul pseudoreumatismal (sau reumatoid) cu *artralgii,* de obicei fixe, simetrice și mai intense noaptea, este foarte rar la copil. Se întîlnește în 10—30% din cazuri, la adult, mai frecvent în hepatita B.

Erupțiile cutanate sînt rare la copil. Cînd există, ele pot fi de tip *urticarian, scarlatiniform* sau *rujeoliform,* mai rar de tip hemoragic, purpuric sau sub formă de eritem polimorf exsudativ.

Examenul obiectiv evidențiază *hepatomegalie dureroasă* și, mai frecvent la copil decît la adult, *adenopatii* moderate și mărirea de volum a splinei.

Examene de laborator : leucograma necaracteristică, V.S.H. normală sau scăzută ; testele de citoliză hepatică, în special transaminaza glutamicpiruvică (TG) mult crescute peste valorile normale ; sideremia crescută ; testele de disproteinemie pozitive.

Debuturi atipice. Uneori hepatita virală de tip A poate debuta cu tablou clinic de *abdomen acut* (debut pseudochirurgical), simulînd, la copil îndeosebi, o apendicită acută, iar la adulți — o colică hepatică.

Perioada de stare *(icterică). Icterul* este semnul, care marchează intrarea în perioada de stare, de multe ori primul semn de boală remarcat de aparținătorii bolnavilor.

Odată cu apariția icterului, febra scade. La copiii mici, trecerea în faza icterică este marcată, cel mai adesea, de dispariția manifestărilor din perioada prodromală. Apetitul revine și, frecvent, copilul se simte mai bine, cînd icterul este mai evident. La copilul mai mare și la adult, perioada icterică se poate însoți de exacerbarea unora din manifestările de debut. Menținerea și mai ales intensificarea fenomenelor digestive și neuropsihice pot anunța uneori o evoluție severă a bolii. Depresia psihică, bradicardia și pruritul, frecvent observate la adult, sînt mai puțin obișnuite la copil.

Concomitent cu apariția icterului, de cele mai multe ori precedîndu-l sau anunțîndu-l, se observă *hipercromia urinară.*

În cîteva zile de la apariție, icterul se intensifică, impregnînd tegumentul și mucoasele. Intensitatea icterului este variabilă, de la subicter la icter franc și intens. Icterul prezintă variate nuanțe : culoare gălbuie, în formele moderat icterice ; oranj sau rubiniu, în formele cu icter mediu sau franc ; culoare galbenă-verzuie sau bronzată-pămîntie, în formele cu icter intens sau prelungit. La copil, în majoritatea cazurilor, icterul este de intensitate medie sau discretă. Icterul intens este destul de rar și excepțional atinge intensitatea observată la adult.

În perioada icterică, urina se închide și mai mult la culoare, luînd aspectul de „bere neagră“ sau „acaju“. Scaunele se decolorează, avînd aspect cenușiu, chitos, mai rar sînt albe, cînd icterul este foarte intens. Bila, obținută prin tubaj duodenal, este decolorată, gălbuie și în cantitate redusă.

Durata icterului este variabilă, de la cîteva zile la 1 lună, în medie 8—11 zile, după alții 17 zile la copil și 3—4 săptămîni la adult. Este scurtă, în formele ușoare, și se poate prelungi peste 1 lună, în formele severe și mai ales în cele colestatice. Cind apar recăderi, icterul se intensifică de fiecare dată. Există o corelație între intensitatea icterului și gravitatea hepatitei, dar nu întotdeauna icterul constituie un indicator fidel al gradului de severitate, întrucît există cazuri de hepatită cu icter discret, care evoluează sever, chiar fulminant.

În aprox. 5% din cazuri, în *formele anicterice,* icterul poate lipsi în perioada de stare. Proporția formelor anicterice ar fi de 20—40% din hepatitele virale ale copilului, multe cazuri trecînd neobservate. De asemenea, sub vîrsta de 3 ani, în mare proporție, hepatita virală evoluează anicteric.

Ficatul este mărit de volum, în 96% din cazuri, la copii mai accentuat decît la adult, marginea inferioară depășind rebordul costal cu 2—3 cm, în medie. Cazurile fără hepatomegalie sînt rare, consemnate mai ales la copiii mai mari. Ficatul are consistența crescută și este sensibil la presiune și, în mod spontan, în ortostatism. Hepatomegalia se menține și după perioada acută a bolii, lobul stîng hepatic persistînd mai mult timp mărit și sensibil. Hepatomegalia constituie un semn important pentru urmărirea evoluției bolii, reducerea progresivă însoțind evoluția favorabilă a hepatitei, iar involuția rapidă anunțînd o agravare (atrofie galbenă acută). Hepatosplenomegaliile fără alte semne clinice, observate frecvent actualmente la copil, ar putea fi legate și de creșterea procentului de forme anicterice sau de forme clinice fruste și ușoare de hepatită virală la copil.

Afectarea căilor biliare este neobișnuită la copil, observîndu-se rareori la fetițele mai mari, pubere și adolescente. De asemenea, sînt mai rare la copii manifestările clinice de gastroduodenită acută.

Splina este palpabilă în 30—45% din cazuri, fiind mai frecventă la copii și la tineri, decît la adulți.

Nu există o relație directă între gradul de hepatomegalie și splenomegalie și intensitatea icterului.

Afectarea *pancreasului,* exocrin și endocrin, a fost mai puțin studiată la copil, la adult constatîndu-se destul de frecvent în perioada inițială a hepatitei.

Adenopatiile, inconstant observate și considerate de unii autori ca coincidență întîmplătoare, persistă și în perioada de stare. De asemenea, *fenomenele respiratorii,* determinate de multe ori de suprainfecții cu virusuri respiratorii.

Sistemul cardiovascular. Se constată la începutul bolii tahicardie, în special la copilul febril ; bradicardia nu reprezintă un fenomen obișnuit în perioada icterică a hepatitei copilului. Tensiunea arterială nu este modificată, în forma comună a bolii. Miocardita a fost consemnată extrem de rar, evidenţiată mai ales prin modificări electrocardiografice.

Rinichiul este rareori şi puţin afectat, constatîndu-se moderată oligurie, albuminurie, hematurie şi leucociturie discrete şi pasagere. Leziuni renale evidente apar numai în formele severe. Unii autori au observat, uneori, o reducere marcată a cantităţii de urină în debutul hepatitei virale la copil. Această oligurie nu este consecinţa vărsăturilor, febrei sau alimentaţiei reduse din cauza inapetenţei, ci ar fi consecinţa înmagazinării extrarenale de lichide, care poate să se manifeste şi prin edeme.

Manifestările neuropsihice pot fi prezente şi în perioada icterică. Accentuarea acestora, tendinţa la somnolenţă şi agitaţia marcată anunţă o formă severă.

Fenomene cutanate. Copiii prezintă aproape de regulă un aspect particular al feţii, aşa-numitul *facies* de hepatită sau „masca“ hepatitei virale acute (epidemice). Pometii intens congestionaţi contrastează cu paloarea şi tonul subicteric perioral ; se asociază subicter scleral şi buze „carminate“, de coloraţie roşie-închisă cu nuanţă violetă. Faciesul de hepatită apare mai rar la copiii mai mari. Erupţia purpurică, echimozele cutanate şi alte manifestări hemoragice apar în formele de hepatită virală cu potenţial evolutiv sever.

Examene de laborator. Leucograma, în majoritatea cazurilor, este normală, uneori se constată leucopenie, cu predominanţa limfomonocitelor, cu cîteva plasmocite în formulă şi uşoară eozinofilie. O parte din limfocite prezintă aspect de „virocite“ cu vacuole citoplasmatice, bazofilie intensă şi granulaţii azurofile. În formele severe, cu necroză hepatică intensă, apare leucocitoză, cu neutrofilie.

Viteza de sedimentare a hematiilor este normală sau cel mai adesea încetinită la copii (2—5 mm/oră), consecinţă a unei probabile tendinţe la hemoconcentraţie.

Testele de coagulare (timpul şi concentraţia de protrombină în principal) sînt normale sau puţin modificate, în forma medie, pe cînd în formele severe sînt evident afectate. O scădere a concentraţiei de protrombină sub $50^0/_0$ anunţă o posibilă evoluţie spre insuficienţă hepatică acută şi comă hepatică.

Bilirubinemia totală este crescută la valori de 3—8 mg$^0/_0$, în formele medii, şi de 10—15 mg$^0/_0$, în cele severe, atingînd în general niveluri mai mici decît la adult. În hepatita virală, creşte preponderent bilirubina directă, glicuronoconjugată.

Transaminazele (TGP şi TGO), enzime rezultate din leziunile masive hepatice, prezintă valori crescute, încă din perioada prodromală şi se menţin la niveluri ridicate şi în perioada de stare. Creşterea TGP este cea mai caracteristică pentru leziunea hepatică, în timp ce creşterea TGO, deşi mai sensibilă, este mai puţin specifică, fiind prezentă şi în alte afecţiuni (infarct miocardic, infarct pulmonar, zdrobiri musculare, arsuri întinse). Valorile TGP variază între 500 şi 1 000 u.i., cu limită inferioară, pentru confirmarea de hepatită, de 200—300 u.i. la copil, şi limită superioară de 1 500—2 000 u.i. O creştere a TGP de peste

20 de ori, față de limita superioară a normalului (16 u.i.), se consideră că nu poate avea altă origine decît o suferință hepatică.

Numeroase alte enzime sînt, de asemenea, crescute în hepatita virală acută (aldolaza, fosfohexozoizomeraza și altele), dar dozarea lor nu aduce un plus de informație față de transaminaze.

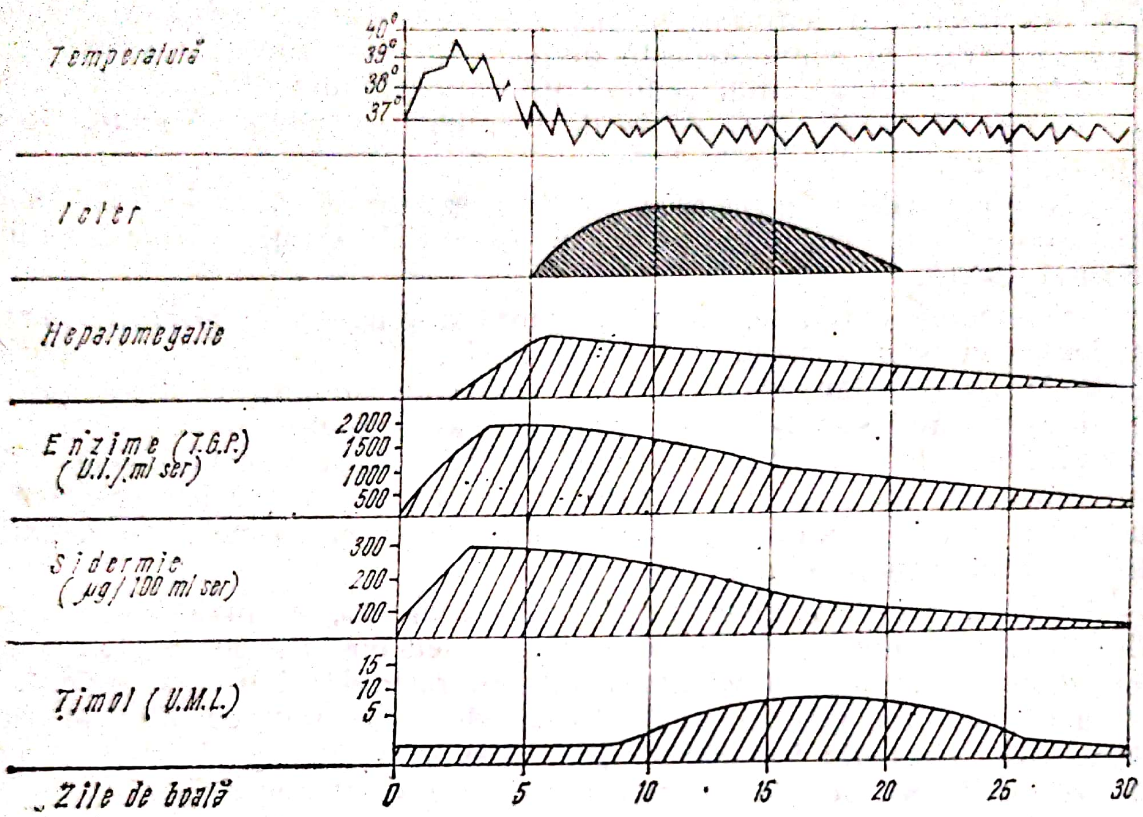


Fig. 8.2. — ***Hepatita virală acută.*** **Evoluția testelor clinice și de laborator.**

Fosfataza alcalină crește numai în formele cu colestază, mai rare la copil (valori normale pînă la 138 u.i., la copil, și 44 u.i., la adult, sau 1,5—4 u. Bodanski).

Sideremia, exprimînd de asemenea citoliza hepatică, crește la 150—500 mcg% (valori normale : 70—120 mcg%).

Colesterolemia, în general, scade (ca și raportul colesterol esterificat/colesterol total), dar s-au constatat și creșteri la fetițe mai mari.

Aminoacidemia crește paralel cu gravitatea bolii, iar în urină apar numeroși aminoacizi.

Modificări ale proteinelor plasmatice. Albumina scade, iar globulinele cresc și anume : la inceput alfa- și beta-, apoi gammaglobulinele. În hepatita A, cresc mult IgM (200—700 U./ml), în contrast cu hepatita B. În ambele tipuri de hepatită, IgA și IgG sînt puțin modificate. Modificările proteinelor serice se exprimă, în hepatita A, prin pozitivarea precoce și constantă a testelor de disproteinemie, în principal pentru perioada acută. Astfel testul de turbiditate la timol este constant pozitiv în hepatita A. Valorile cresc (normal 0—4 U.M.L.), la cîteva zile după creșterea transaminazelor, și revin la normal mai tîrziu decît acestea. Există o corelaţie strînsă între gradul turbidităţii la timol şi nivelul creşterii IgM.

Perioada de declin se anunţă, după aprox. 2 săptămîni de evoluţie, prin regresia treptată sau bruscă a manifestărilor din perioada de stare, adevărat „viraj" spre normalizare şi vindecare. Declinul bolii se însoţeşte de poliurie, urini normal colorate şi scaune de aspect normal. În perioada de declin, pot surveni uneori recrudescenţe ale bolii, cu reapariţia simptomatologiei din perioada de stare. Acestea pot fi multiple, conferind aspectul unor „unde evolutive", determinînd tabloul formei clinice de hepatită ondulantă, mai rară la copil.

Perioada de convalescenţă. Intrarea în convalescenţă nu marchează vindecarea completă a bolii, ci numai dispariţia principalelor manifestări ale perioadei de stare. De fapt, dispare complet (dar nu în toate cazurile) numai icterul şi se normalizează urina şi scaunul, menţinîndu-se cel mai adesea, o moderată hepatomegalie, iar astenia reducîndu-se în unele cazuri progresiv. Testele hepatice se normalizează sau, cel mai frecvent, tind să se apropie de valorile normale, în momentul externării din spital. Normalizarea clinică precede, de obicei, pe cea biochimică şi întotdeauna pe cea histologică.

Retrocedarea completă (restitutio ad integrum) a modificărilor histopatologice hepatice se produce într-un interval de 2—3 luni la copil, mai rar 4—6 luni de la începutul bolii. Pentru aceste motive, la care se adaugă şi faptul că hepatita virală acută este o boală anergizantă, perioada de convalescenţă trebuie considerată ca o parte a bolii şi trebuie continuată cu o perioadă de supraveghere, prin control clinic şi de laborator, de cel puţin 6 luni, mai recomandabil 1 an, în hepatita virală A forma comună.

Evoluţie. Vindecarea completă este regula în hepatita virală A, la copiii normali şi cu ficat anterior indemn. Imensa majoritate a autorilor consideră că hepatita A nu evoluează niciodată spre cronicizare şi aceasta cu atît mai mult la copil. Evoluţia spre insuficienţă hepatică acută, în comă şi exitus, constituie o eventualitate cu totul excepţională.

8.8.5.2. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ TIP B

Hepatita acută virală de tip B este mai rară la copil (13,1% din totalul cazurilor de hepatită, într-un studiu efectuat în Spitalul clinic de boli infecţioase Colentina, faţă de 30—60% cît reprezintă la adulţi). Aparent asemănătoare clinic hepatitei de tip A, se deosebeşte totuşi de aceasta prin multiple aspecte. Perioada de viremie este mai lungă, uneori indefinită, în cazurile cronice, hepatita B încadrîndu-se prin aceasta printre *infecţiile virale persistente.* Are un aspect clinic mai complex, cu manifestări extrem de polimorfe, cu variate modalităţi evolutive şi prognostic mai sever. Rata de vindecări complete este de numai 85—90%, restul cazurilor constituind infecţii cronice şi forme letale.

Incubaţia variază între 50 şi 180 de zile, cu o medie de aprox. 70 de zile. Această perioadă este contagioasă, deoarece virusul este prezent în sînge la puţin timp (7 zile) după infecţia parenterală. Către sfîrşitul incubaţiei, testele de citoliză hepatică (TGP) devin pozitive.

Perioada prodromală *(preicterică).* *Debutul* este insidios.

Durata perioadei prodromale, mai lungă decît în hepatita A, este de 2—3 săptămîni.

Febra este mai puţin obişnuită decît în hepatita A.

Tulburările digestive sînt, în general, mai moderate. Se întîlnesc frecvent *manifestări alergice, artralgii, urticarie, erupţii purpurice,* rareori *edem Quincke,* care au ca substrat fiziopatologic depunerea în sinoviale şi în capilarele pielii de complexe AgHBs + anticorpi (IgM, IgG).

Perioada de stare *(icterică).* Această perioadă este mai lungă decît în hepatita A.

Icterul se instalează lent, menţinîndu-se în platou ridicat 2—3 săptămîni (18,8 zile, în medie, faţă de 12,2 zile, în hepatita A, în studiul de mai sus). Formele prelungite peste 3—4 săptămîni sînt de cîteva ori mai frecvente decît în hepatita A.

Manifestările *extrahepatice* lezionale sau funcţionale ale altor organe şi ţesuturi, decît parenchimul hepatic, sînt mai frecvente, determinate prin acţiunea directă a virusului sau prin mecanisme imunologice, şi imunopatologice. Unele din acestea pot fi considerate ca manifestări ale hepatitei virale, iar altele drept complicaţii. Unele au expresie clinică evidentă, altele se evidenţiază prin examene paraclinice şi prin investigaţii morfofiziopatologice. O parte din manifestările extrahepatice sînt clinic mai complet exprimate la copiii mai mari, care pot declara şi acuzele subiective.

Astfel, se pot constata :

— *Gastroduodenită,* cu semne clinice şi radiologice.

— Manifestări funcţionale sau de tip inflamator din partea *căilor biliare.*

— *Pancreatită* edematoasă catarală, fără să se fi putut dovedi presupusul risc diabetogen al hepatiei B.

— Manifestări *cardiace,* discrete în forma comună, evidenţiate prin modificări electrocardiografice pasagere.

— Tulburări *hematologice* (deprimarea măduvei hematopoietice, leucopenie şi excepţional anemie aplastică şi panmieloftizie), care constituie complicaţii grave.

— *Vasculite* (cu caracter hemoragic, purpuric), uneori poliarterită nodoasă, ca expresie a bolii complexelor imune ; aprox. 30—40% din bolnavii cu poliarterită nodoasă (după unele studii) au titruri înalte de AgHBs.

— *Nefrită interstiţială* şi implicarea virusului hepatitic B în patogenia unora din glomerulonefritele membranoase cronice, prin formarea şi depunerea de complexe imune (AgHBs + anticorpi + complement C_3) în pereţii capilarelor glomerulare, de-a lungul suprafeţei subepiteliale a membranei bazale glomerulare ; unele studii au relevat prezenţa de depozite de complexe AgHBs + anticorpii anti-AgHBs în glomerulii renali la aprox. 35% din copiii cu nefroză sau cu glomerulonefrită.

— *Crioglobulinemia* mixtă, boală a complexelor imune, caracterizată prin artralgii, purpură, vasculită şi glomerulonefrită difuză, cu prezenţa în ser a complexelor imune compuse din AgHBs + anticorpi anti-HBs.

— *Polimialgia reumatică*, afecţiune dureroasă simultană a mai multor muşchi, poate fi asociată cu infecţia hepatitică B.

— Manifestări *neurologice* (meningite, mielite, nevrite, poliradiculonevrite), foarte rare, se pot constitui şi în complicaţii.

— Tulburări *psihice* accentuate, depăşind astenia, asociată formelor severe, cu encefalopatie hepatică şi comă ;

— *Acrodermatita papuloasă infantilă* (sindromul Gianotti-Crosti), corelată în principal hepatitei cu virus B, mai ales subtipul *ayw* (am observat-o şi la bolnavi fără AgHBs), constă în apariţia de elemente eritematopapuloase şi nepruriginoase pe faţă şi extremităţi şi limfadenopatie. În epidemia din Japonia din 1974—1977, pe 153 de copii bolnavi, în vîrstă de 3 luni pînă la 10 ani, majoritatea de 1 an şi mai mici, 89% aveau AgHBs prezent, iar la 40% din copiii de 1 an şi mai mici AgHBs a persistat 1 an.

Examene de laborator. Există unele diferenţieri între cele 2 tipuri principale de hepatită.

Testele de disproteinemie sînt negative în perioada iniţială şi se pozitivează lent ulterior (în hepatita A, sînt pozitive de la început).

Transaminazele cresc progresiv, ascendent, ajung şi rămîn în platou prelungit, 1 lună sau mai mult (în hepatita A ating valori mari de la început şi se normalizează mai rapid). În general, valorile TGP sînt mai înalte în hepatita A decît în hepatita B.

Valorile IgM, în hepatita B, sînt normale sau uşor crescute (în hepatita A, sînt foarte mult crescute).

Evoluţie. În hepatita B, evoluţia este deseori severă, vindecarea producîndu-se numai în 80—85% din cazuri, 10—15% din bolnavi evoluînd spre cronicizare (în hepatita A, această modalitate evolutivă este practic absentă). Din foştii bolnavi de hepatită B, 1—20% rămîn purtători cronici de virus (în hepatita A, nu există purtători cronici).

Mortalitatea este de 1—10% (3,8% în studiul nostru, mai mare la sugari).

8.8.5.3. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ TIP C

În lumina cunoştinţelor actuale, denumirea corectă ar fi *hepatitele non A-non B,* întrucît există deocamdată 3 virusuri implicate. Cunoştinţele asupra tabloului clinic al acestor hepatite sînt încă reduse.

Etiologie. Este sigură, astăzi, existenţa a 3 virusuri hepatitice non A-non B, care conţin ADN, clasificate în grupul *hepadna*, alături de virusul hepatitei B şi unele virusuri ale hepatitei animalelor (raţă, sitar, veveriţă). Din aceasta, rezultă o apropiere clinică şi evolutivă de hepatita B.

Transmiterea acestor virusuri se face, în principal, prin transfuzii de sînge şi derivate de sînge (riscul este apreciat la 10% din transfuziile efectuate). S-au descris şi cazuri de transmitere prin seringă. Este posibilă şi transmiterea pe cale digestivă, prin apă şi alimente contaminate.

Incubaţia este apreciată variat : 15—160 zile sau 3—23 săptămîni (o medie de aprox. 60 de zile) sau 3—13 săptămîni.

Tabloul clinic și *evoluția* acestei hepatite se apropie mai mult de hepatita B, prin severitate și durată. Există și în hepatita C forme anicterice, alături de formele icterice.

După unii autori japonezi, ar exista 3 tipuri evolutive : un tip monofazic (evoluție scurtă, creștere rapidă și unică a TGP), un tip cu evoluție bifazică (TGP crește inițial, apoi scade și ulterior revine din nou la valori mari), un tip „cronic“ (cu valori crescute de TGP peste 7 săptămîni).

Se apreciază că aprox. 50% din bolnavi fac o formă cronică a bolii, de tip ondulant, cu fluctuații biochimice și clinice, dar numai 10% din cazurile cronice ar evolua spre ciroză.

Ar exista și purtători cronici de AgHC (antigen al hepatitei C).

Nu există *imunitate* încrucișată cu hepatita A sau B.

8.8.6. FORME CLINICE

Multitudinea de forme clinice ale hepatitei virale se pot sistematiza și clasifica după mai multe criterii.

După tipul de virus există : *hepatita cu virus A, hepatita cu virus B* și *hepatita cu virus C* sau *non A-non B.*

8.8.6.1. FORME CLINICE IN RAPORT CU PREZENȚA SAU ABSENȚA ICTERULUI

Forma anicterică *(forma abortivă).* Există un mare număr de cazuri de hepatită virală anicterică, care se încadrează în formele paucisimptomatice ale bolii, lipsind icterul, acest „semnal optic“ foarte important. Această formă trece cel mai adesea neobservată. Formele anicterice, epidemii apar la copii, în proporție de 20—40%, chiar 50 și peste 50%.

Tabloul clinic se rezumă la simptomatologia perioadei preicterice a formei comune (tulburări digestive, hepatomegalie dureroasă, astenie, discretă hipercromie urinară etc.).

Diagnosticul acestor forme se precizează practic prin creșterea marcată a TGP, prin prezența AgHBs (în hepatita B). Cînd există această posibilitate, se poate evidenția antigenul C (în hepatita non A-non B) sau se fac teste serologice specifice în hepatita A.

Evoluția formelor anicterice, la copil, este ușoară, în imensa majoritate a cazurilor. Unele cazuri, însă, în special cele de tip B sau non A-non B, pot avea același potențial evolutiv grav, ca și formele icterice (forme prelungite, cronicizare, ciroză). De asemenea, unele forme de hepatită fulminantă pot debuta fără icter, din cauza unei necroze masive hepatice inițiale. Se impune deci ca, în timpul epidemiei, mai ales în colectivități de copii, să fie analizate și studiate prin examene de laborator toate îmbolnăvirile, iar cele diagnosticate ca forme anicterice trebuie tratate cu tot atîta atenție, ca și cele icterice.

Forma anicterică poate prezenta și aspectul de *formă inaparentă*, cu totul asimptomatică, mai ales în hepatita A. Frecvența ridicată a formelor anicterice și inaparente la copil (10 : 1, față de cele icterice) explică proporția ridicată (80—90%) a cazurilor cu prezența de anticorpi specifici Anti-A, la persoanele peste 60 de ani.

Formele anicterice prezintă o mare importanţă epidemiologică, constituind un izvor de infecţie, mai ales dacă nu sînt depistate, şi o importanţă clinică, putînd evolua (în proporţie mai redusă la copil) spre cronicizare şi ciroză.

Forma icterică a hepatitei comune. A fost descrisă.

Forma colestatică *(colestază intrahepatică).* Prezintă *icter intens şi persistent.* Este însoţit de *prurit,* cu urini intens colorate şi scaun decolorat. Este mai rară la copii decît la adulţi. Apare mai frecvent în hepatita B. În studiile asupra hepatitei colestatice la copil, bilirubinemia a variat între 4 şi 15 mg%, predominînd bilirubina directă; frecvent, s-a decelat creşterea fosfatazei alcaline. De asemenea, cresc globulinele alfa$_2$ şi beta şi fosfolipidele. În sînge, apare lipoproteina X, o lipoproteină anormală. Colestaza prelungeşte şi agravează evoluţia hepatitei. La copil, se asociază uneori cu prezenţa celulelor gigante şi trebuie diferenţiată de hepatopatiile determinate de aşa-numitele „erori de metabolism“ cu caracter genetic (boala Wilson, deficienţa în alfa$_1$-antitripsină).

8.8.6.2. FORME CLINICE IN RAPORT CU DURATA BOLII

Forma abortivă. Simptomatologia se rezumă la cea a perioadei preicterice sau prodromale, fiind deci o formă anicterică.

Forma comună. Durata medie este de 3—4 săptămîni.

Forme prelungite. Perioada de stare depăşeşte 30 de zile. Pe lîngă forma colestatică, există şi alte forme prelungite, şi anume:

— *Hepatita virală prelungită simplă,* prezintă o regresie mai lentă a icterului şi o normalizare mai lentă a testelor biochimice, din cauza unei giardioze concomitente, frecventă la copil, sau a unei afectări a căilor biliare sau a unei suprainfecţii bacteriene, sau din cauza unei componente discrete de colestază intrahepatică.

— *Hepatita virală acută persistentă* este caracterizată prin prezenţa unui tablou clinic şi histopatologic de hepatită acută, care se menţine timp de cîteva luni, chiar 1—2, maximum 3 ani, fără aspecte de cronicizare şi cu evoluţie favorabilă. Diagnosticul se face prin puncţie-biopsie hepatică.

— *Hepatita virală cu recăderi multiple* sau *hepatita cu evoluţie ondulantă* sau *hepatita recidivantă.* Într-un studiu efectuat în secţia clinică de copii a Spitalului clinic de boli infecţioase Colentina, pe un număr de 2 354 de bolnavi, hepatita cu recăderi multiple a reprezentat 3,74% din totalitatea cazurilor de hepatită. Evoluează cu repetate intensificări şi regresiuni clinice şi biochimice, la intervale variabile de timp (1—2—3 luni pînă la 1 ½ ani, în studiul de mai sus). Cauzele acestor recăderi multiple sînt variate: reluarea precoce a activităţii şcolare, eforturile fizice, abaterile alimentare, suprainfecţiile bacteriene streptococice sau stafilococice, suprainfecţiile virale (infecţii respiratorii, gripa, rujeola, rubeola, varicela, parotidita epidemică), survenite în perioadele de declin şi convalescenţă ale hepatitei virale. Un rol important poate avea terapia cortizonică, aplicată în stadiul acut, tratamentele cortizonice intempestive, reluate şi oprite, ca şi alte cauze neprecizate, probabil imunopatologice şi de sistem major de histocompatibilitate (HLA), implicate de asemenea în evoluţia spre cronicizare.

Hepatita cu recăderi multiple trebuie considerată ca o formă severă a bolii, care necesită dispensarizare prelungită, cu repetarea curelor de repaus și evitarea eforturilor fizice și școlare.

Hepatita virală cu recăderi multiple trebuie diferențiată de *hepatita de reîmbolnăvire* sau *de reinfecție*, care presupune o nouă infecție cu alt tip de virus. Hepatita de reîmbolnăvire a reprezentat în studiul nostru 3,14%, iar letalitatea în hepatitele repetate (recidive sau reîmbolnăviri) a fost de 1,86%, apropiată de cea generală prin hepatită (1,10%).

— *Hepatita virală prelungită cu potențial de cronicizare* se întîlnește mai frecvent în hepatita B și în hepatita non A-non B. Se remarcă prin menținerea unor semne de suferință hepatică, teste biochimice persistent modificate, teste imunologice (prezența autoanticorpilor, creșterea imunoglobulinelor G, scăderea albuminei), ca și prin aspecte histologice caracteristice la puncția-bioptică hepatică. Reprezintă apropierea de formele severe ale hepatitei virale acute.

8.8.6.3. FORME UȘOARE ȘI DE GRAVITATE MEDIE

Forma frustă. Simptomatologia este discretă, iar modificările biochimice sînt moderate. Apare în special în perioadele epidemice de hepatită la copil.

Forma ușoară. Prezintă o evoluție scurtă a perioadei acute, cu subicter sau icter discret. Ambelor forme trebuie să li se aplice aceeași supraveghere și indicații (repaus fizic, regim alimentar), ca la formele comune.

Forma comună *(medie).* A fost descrisă.

8.8.6.4. HEPATITA FULMINANTĂ

Este cea mai gravă formă a hepatitei virale. Foarte probabil, este determinată printr-un mecanism de agresiune imunologică.

Incidența acestei forme este redusă : 0,5—1—2% din cazurile de hepatită virală.

Hepatita fulminantă apare aproape *exclusiv în cadrul hepatitei cu virus B* (probabil și non A-non B), excepțional în hepatita A.

Debutul în majoritatea formelor fulminante este brusc și brutal, în primele 2 săptămîni de boală, mai rar în a 3-a sau a 4-a săptămînă.

Evoluția fulminantă a hepatitei virale este mai frecventă la copilul mic și mai ales la sugar ; de asemenea, la adolescenți și la tineri.

Histologic, hepatita fulminantă este caracterizată printr-o necroză masivă hepatică (atrofie galbenă acută), comparată cu o hepatectomie funcțională, incompatibilă cu viața, dacă parenchimul restant scade sub 20%.

Tabloul clinic este de *comă hepatică* sau *encefalopatie hepatică acută.* Aceste denumiri mai vechi concentrează prea mult atenția pe simptomatologia neuropsihică, conceptul mult mai cuprinzător fiind de insuficiență hepatică acută. Constituirea tabloului clinic complet de insuficiență hepatică acută, implicit simptomatologic neuropsihic și comă, este relativ tardivă, față de declanșarea necrozei hepatocitelor.

Patogenie. Mecanismul de producere al hepatitei fulminante nu este deplin cunoscut, în primul rînd nefiind lămurită patogenia necrozei masive a parenchimului hepatic. Se admite că s-ar datora unui răspuns imunologic anormal al imunității umorale, cu formarea excesivă și precoce de anticorpi față de antigenul viral, constituindu-se consecutiv complexe antigen + anticorpi, care depunindu-se în ficat determină necroza masivă și brutală, un „rejet acut total al ficatului", prin mecanism imunologic. Deoarece rolul predominant revine necrozei hepatice, cu insuficiență hepatocelulară, coma hepatică din hepatita virală este denumită și *comă endogenă*, pentru a o deosebi de *coma exogenă* din ciroza hepatică, manifestată ca *encefalopatie portală.* Ca urmare a necrozei masive hepatice, se declanșează, pe fondul unei insuficiențe hepatice acute, mari *tulburări metabolice,* responsabile de producerea comei hepatice, care reprezintă în esență o comă metabolică complexă. Starea de comă se produce prin intoxicația sistemului nervos central, printr-o serie de substanțe neurotoxice, care acționează ca toxice cerebrale și afectează metabolismul celular.

Tulburări în metabolismul proteinelor:

— *Aminoacizii* cresc în sînge, unii din ei avînd acțiune toxică asupra creierului, ca și derivații lor, variate amine biogene (octopamina, betafeniletanolamina).

— Apar *metaboliți toxici,* care se acumulează în sînge : derivați neurotoxici ai metioninei (metilmercaptan, sulfoxid și dimetilsulfid de metionină) ; produși de degradare ai triptofanului, scatoli și indoli, cu efect inhibant asupra respirației cerebrale și depresie a serotoninei cerebrale, cu rol de neurotransmițător ; fenoli liberi și acizi fenolici.

— *Amoniacul crește mult în sînge și în L.C.R., hiperamoniemia,* putînd depăși 500 mcg% (normal 50—160 mcg%). Se produce prin aceasta intoxicația neuropsihică, prin interferarea metabolismului energetic cerebral și prin acțiunea asupra fasciculului ascendent activator al substanței reticulate. Hipertermia și hipoxia amplifică toxicitatea amoniacului, în general, existînd un paralelism între gradul amoniemiei și intensitatea tulburărilor neuropsihice.

— *Alfacetoglutaramatul,* un produs de metabolism intermediar al glutaminei, este crescut constant în L.C.R., avînd de asemenea un efect neurotoxic.

Tulburările în metabolismul hidrocarbonatelor:

— *Hipoglicemia tenace* (30—70 mg%) determină confuzie mintală, delir, convulsii, semne de focar, spasm decerebrat și comă.

— *Acidul lactic* și *acidul piruvic* cresc în sînge și în L.C.R.

Tulburări în echilibrul acido-bazic:

— *Alcaloză* mixtă, respiratorie și metabolică, iar preterminal *acidoză* metabolică.

Tulburări electrolitice:

— *Hipopotasemia* contribuie la creșterea amoniemiei.

— *Hiponatremia* determină unele tulburări nervoase (stare confuzională, asterixis).

Tulburări de coagulare. Ficatul reprezintă sursa majoră a factorilor de coagulare I, II, V, VII, IX și X. Pentru *protrombină* și *proconvertină* deține sinteza exclusivă ; scăderea concentrației în protrombină sub 50% constituie un prețios semnal biochimic de alarmă, precedînd cu cîteva zile agravarea clinică și instalarea simptomatologiei neuropsihice ; scăderea sub 30% constituie un prognostic foarte grav, iar sub 10% indică, cu foarte rare excepții, o evoluție letală.

Apar modificări caracteristice sindromului de *coagulare intravasculară diseminată* (CID), care contribuie la patogenia sindromului hemoragipar.

Alte tulburări. Unii *acizi grași* cu lanț scurt (butiric, valeric, octanoic) cresc în sînge, contribuind la accentuarea encefalopatiei hepatice acute, avînd o acțiune toxică directă asupra membranei neuronale sau sinaptice sau acționînd indirect, prin legarea unor neurotransmițători cerebrali (dopamina, serotonina), transformîndu-le în „falși neurotransmițători".

Un *edem cerebral* accentuat, care nu răspunde la nici un tratament, se produce la aprox. $1/3$ din bolnavii cu hepatită fulminantă.

La factorii menționați, se adaugă probabil ***o vulnerabilitate crescută*** a creierului la anumiți factori, care precipită sau agravează coma, între care o importanță deosebită au la copil infecțiile intercurente, administrarea intempestivă de sedative (barbiturice, fenotiazinice), ca și hipoxia și constipația.

Tablou clinic. Trebuie subliniată necesitatea imperioasă de a sesiza primele simptome și semne (de alarmă), reprezentînd stadiul în care terapia are mai multe șanse de a fi eficientă, instituirea ei în stadiul de comă instalată fiind tardivă și mult mai puțin eficace. Aceasta cu atît mai necesar, cu cît este bine cunoscut faptul, că tulburările biochimice preced cu 2—3 zile expresia clinică a agravării hepatitei.

Semne clinice de agravare:

— persistența și accentuarea tulburărilor digestive, greața permanentă, vărsături repetate, în perioada de stare ;

— icterul intens, cu bilirubinemia peste 10—15 mg% și intensificarea lui (poate fi discret, cînd necroza hepatică este masivă) ;

— prezența sindromului hemoragic, manifestat inițial prin epistaxis repetat, abundent, rebel la tratamentul local, purpură cutanată, intensificat pe măsura agravării prin apariția hematemezei și melenei ;

— erupții cutanate ;

— reducerea dimensiunilor ficatului la examene repetate ;

— astenie marcată, tendință la somnolență și adinamie sau, dimpotrivă, insomnie, nervozitate, neliniște.

Prezența manifestărilor de mai sus, totală sau parțială, corelată cu datele de laborator, în special *scăderea concentrației protrombinei sub 50%*, impune intensificarea supravegherii clinice și suplimentarea terapiei bolnavilor respectivi.

Simptomatologia inițială („de alarmă") *a encefalopatiei hepatice* este reprezentată pe prim plan de *microsimptomele neuropsihice*, de multe ori discrete, care trebuie căutate cu atenție, și anume : neliniște, irascibilitate, agitație diurnă, alteori predominant nocturnă ; somnolență, îndeosebi diurnă ; insomnie nocturnă ; inversarea ritmului veghe-somn ; alternanță de agitație și somnolență ; astenie intensă, pînă la adinamie ; tulburări de vorbire și de memorie, la copiii mai mari ; uneori, modificări de personalitate, bizarerii de comportament. Un semn neurologic caracteristic pentru insuficienţa hepatică este *flapping tremor* sau *asterixis*, care constă din mişcări involuntare fine ale degetelor de la mîini, care bat aerul ca aripile unui fluture. Aceste tremurături se evidenţiază mai bine prin întinderea braţelor înainte, cu degetele desfăcute. *Foetor hepaticus*, acel miros dulceag şi particular (de „ficat crud"), pe care îl exală bolnavii şi care se datoreşte eliminării prin aerul expirat de indoli şi mercaptani, insuficient metabolizaţi de ficat, este un alt semn de insuficienţă acută hepatică.

Simptomatologia descrisă caracterizează stadiul de *precomă hepatică*.

Coma hepatică. Coma, în general, se caracterizează prin pierderea stării de conştienţă, abolirea mobilităţii voluntare, a reflectivităţii, a sensibilităţii şi conservarea funcţiilor vitale. Gradul de pierdere a conştienţei determină profunzimea comei. După gradul de profunzime a comei, în raport şi cu modificările EEG, se disting 4 stadii în evoluţia comei, stadialitate valabilă şi în aprecierea evoluţiei clinice a comei hepatice.

Stadiul I (stare subcomatoasă, formă uşoară de comă, comă vigilă) prezintă obnubilare, dezorientare în timp şi spaţiu, confuzie, apatie, somnolenţă accentuată, alteori agitaţie neuropsihică, uneori extremă („nebunia hepatică"), iar rareori „rabiformă" la copil. Bolnavul răspunde la excitanţi verbali, execută ordine simple, dă răspunsuri scurte întîrziate, la întrebări, prezintă unele mişcări spontane, de alură voluntară, poate să se alimenteze ajutat. Copilul poate fi trezit din starea de somnolenţă pentru scurte perioade de timp, după care recade. Pot fi prezente halucinaţii, delir, bizarerii psihice (evidenţiabile la copiii mai mari).

Apare leucocitoză cu neutrofilie. Ficatul involuează mai mult sau mai puţin rapid.

Stadiul II (coma propriu-zisă, coma de profunzime medie) se caracterizează prin dispariţia capacităţii de răspuns la excitanţii verbali, bolnavul răspunzînd numai la stimulări dureroase. La aplicarea repetată de excitanţi dureroşi, copilul mai mare schiţează răspunsuri monosilabice, confuze ; de îndată ce stimulul încetează, el recade în comă. Reflexul de clipit la ameninţare este abolit, reflexul corneean diminuat, reflexul fotomotor este prezent. Atingerea buzelor cu lingura nu declanşează mişcarea de apucare a alimentelor. Reflexul de deglutiţie este prezent, dar pe măsură ce coma se accentuează, deglutiţia devine tot mai dificilă. Reducerea de volum a ficatului este mai evidentă ; uneori, devine percutabil pe un spaţiu îngust. Sindromul hemoragic se accentuează, fiind posibilă apariţia melenei şi a hematemezei.

În stadiile I şi II de comă, bolnavii au şanse de recuperare, dacă se aplică terapia intensivă adecvată.

Stadiul III (coma profundă, coma carus) se caracterizează prin inconştienţă şi inexcitabilitate totală. Funcţiile de relaţie sînt abolite, iar mişcările voluntare sînt suprimate. Bolnavul este complet areactiv la stimulii din mediu, inclusiv dureroşi ; dispare reflexul pupilar la durere. Apare hipertermia, indiciu de prognostic foarte grav. Continuă involuţia rapidă a ficatului, matitatea hepatică scade, ficatul devine greu percutabil şi din cauza meteorismului abdominal. Sindromul hemoragic se accentuează, consecutiv hemoragiilor digestive difuze, („în pînză“) ; apar vărsături negricioase („în zaţ de cafea“) şi scaune melenice. Testele de coagulare sînt profund alterate, uneori apar semne de coagulare intravasculară diseminată. În acest stadiu, acidoza metabolică ia locul alcalozei, frecventă în stadiile precoce ale insuficienţei hepatice. Acidoza se traduce clinic prin respiraţie de tip Küssmaul, care indică decompensare severă. Tot acum, se poate instala insuficienţa renală, cu azotemie crescută, oligurie şi anurie.

Electroencefalograma este profund modificată. Traseul este constituit de cele mai multe ori de unde *delta* ample, generalizate. Reactivitatea traseului la excitanţi dureroşi este absentă. Evoluţia spre moarte este frecventă.

Stadiul IV (coma profundă cu inhibiţie vegetativă, sau coma terminală, coma „depăşită“) este caracterizat prin moarte cerebrală. Respiraţia şi circulaţia sînt menţinute prin mijloace de reanimare cardiorespiratorie. Hipertonia este înlocuită de hipotonie, hiperreflexia — de areflexie osteotendinoasă şi cutanată. Pulsul este mic, filiform ; există tahicardie cu aritmie, colaps cu stază venoasă şi cianoza extremităţilor. Traseul EEG este liniar, plat, pe toate derivaţiile.

Exitusul se produce prin intoxicaţia sistemului nervos central, moarte cerebrală şi edem cerebral, sau prin complicaţii : hemoragie digestivă masivă, infecţii intercurente, bronhopneumonie, septicemie, colaps vascular, insuficienţă renală.

Encefalopatia hepatică acută *poate fi agravată* prin : hemoragie digestivă, infecţii intercurente, administrarea intempestivă de sedative (barbiturice, fenotiazine, opiacee), diuretice.

Diagnosticul diferenţial al comei hepatice prin hepatită acută se face mai ales cu coma hepatică prin ciroză hepatică. Această diferenţiere se pune mai rar la copil, la care incidenţa cirozei hepatice este mult mai mică, decît la adult. Coma exogenă din ciroza hepatică apare pe fondul de insuficienţă hepatică cronică (ficat cirotic), se instalează treptat, volumul ficatului rămîne staţionar, testele de citoliză hepatică sînt moderat crescute, amoniemia este mult crescută, episodul comatos este repetabil şi reversibil, cu excepţia stadiului final al cirozei.

Coma hepatică mai trebuie diferenţiată de alte come (cerebrale şi extracerebrale), şi anume :

— come metabolice (diabetică, uremică, hipoglicemică, prin tulburări hidroelectrolitice) ;

— come toxice (alcoolică, medicamentoasă cu barbiturice sau cu fenotiazine, cu substanţe organofosforice, cu oxid de carbon) ;

— come infecţioase (meningoencefalite bacteriene, septicemii, encefalite virale, coma malarică, sindrom Reye) ;

— come vasculare, coma epileptică, come neurochirurgicale, traumatice, tumorale.

Coma hepatică se deosebeşte de comele de alte etiologii, prin :

— apariţia bruscă a semnelor de insuficienţă hepatică acută la un copil cu hepatită acută virală, în primele 7—14 zile de boală, cu agravare rapidă ;

— prezența unor valori foarte crescute ale testelor de citoliză hepatică (TGP), scăderea foarte accentuată a concentrației de protrombină în sînge, creșterea glutaminei în L.C.R.

Noțiunile de comă hepatică și hepatită fulminantă nu sînt total superpozabile. După unii autori, forma fulminantă sau supraacută a hepatitei virale este aceea care duce la exitus în 48 de ore, cazurile care depășesc această durată încadrîndu-se în noțiunea de comă hepatică. Dar, raportarea la durata supraviețuirii bolnavului este relativă, deoarece o parte din hepatitele fulminante și din comele hepatice pot fi recuperate, iar în timp ce la copilul mic durata comei hepatice letale depășește rareori 24—48 de ore (deci hepatită fulminantă, după definiția de mai sus), la copilul mare și la adult moartea survine de obicei după 4—7 zile de la instalarea primelor semne de boală. Nu durata supraviețuirii, ci momentul declanșării insuficienței hepatice acute, situat la 7—14 zile de la debutul bolii, imprimă caracterul de formă fulminantă. Pe de altă parte, coma hepatică poate surveni și în hepatita subfulminantă.

În concluzie, coma hepatică apare în hepatita virală acută, cu evoluție rapid progresivă spre insuficiență acută hepatică, manifestată în forma supraacută (fulminantă) sau în forma acută (coma hepatică propriu-zisă, după unii autori).

Evoluția comei hepatice poate fi favorabilă, în 30—50% din cazuri la copil, față de 15—20% între 15 și 44 de ani și față de numai 5% la peste 45 de ani. Proporția recuperărilor este cu atît mai mare cu cît evoluția spre comă este recunoscută mai devreme și măsurile de terapie intensivă sînt aplicate mai precoce, îndeosebi la copil, la care progresiunea comei hepatice este rapidă. Refacerea matității hepatice, tendința de superficializare a comei, ameliorarea testelor de coagulare, apariția și creșterea alfa-feto-proteinei reprezintă elemente favorabile de prognostic imediat. Recuperarea copiilor cu comă hepatică nu este totdeauna completă, o parte evoluînd spre hepatită cronică persistentă sau activă. Această trecere este contestată de unii autori, care consideră că hepatita fulminantă la supraviețuitori se vindecă sub forma hepatitei sclerogene, neînregistrînd tendință evolutivă spre hepatită cronică agresivă.

Netratată, coma hepatică prin hepatită acută virală fulminantă evoluează aproape inevitabil letal.

8.8.6.5. HEPATITA SUBFULMINANTĂ (SUBACUTĂ) ȘI ALTE FORME SEVERE

În unele cazuri, hepatita acută virală B are o *evoluție subacută*, cu un proces de necroză hepatică submasivă, cu mers progresiv, treptat agravant, fie spre insuficiență hepatică acută (comă hepatică), instalată tardiv la mai mult de 4 săptămîni de la debut, cu exitus în cîteva săptămîni, fie spre ciroză hepatică precoce, cu hipertensiune portală și ascită, foarte rar cu evoluție favorabilă, cel mai adesea cu exitus în 1—3 luni.

Hepatita subacută este o formă cu gravitate întîrziată, rară la copii, mai frecventă la femeile de vîrstă medie. Această formă clinică, cu agravare treptată pînă la comă, cu prognostic foarte grav, este cunoscută sub variate denumiri : distrofie hepatică subacută, atrofie subacută, ciroză atrofică subacută sau forma subfulminantă a hepatitei acute virale.

Forme severe ale hepatitei acute virale pot fi considerate, lăsînd deoparte hepatita cronică persistentă, şi *hepatita cronică activă (agresivă)* şi *ciroza posthepatitică*. Acestea, urmînd episodului acut al hepatitei virale, reprezintă de fapt stări posthepatitice şi vor fi prezentate ca atare.

8.8.6.6. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ LA NOU-NĂSCUT

Hepatita acută virală neonatală este produsă de regulă de *virusul hepatitic B*.

Transmiterea se face vertical de la mamă (purtătoare de virus), la făt, via placentă, în perioada tardivă a sarcinii sau în timpul travaliului, sau prin ingestie de lichid amniotic sau prin contact cu sîngele matern, în timpul naşterii sau delivrenţei. Transmiterea se poate face de asemenea la nou-născut şi la sugarul mic în timpul alimentării la sîn, dacă mamelonul prezintă crăpături, soluţii de continuitate. Transmiterea infecţiei hepatitice B de la mamă la copil este cu atît mai posibilă cu cît titrul de AgHBs este mai ridicat în sîngele matern şi dacă este prezent şi AgHBe. Ca desfăşurare în timp, infecţia se poate produce *in utero*, în timpul naşterii sau după un oarecare timp, în perioada postnatală.

Semnele de infecţie hepatitică B la nou-născut, inclusiv antigenemia, nu sînt prezente în momentul naşterii, ci se pot evidenţia între vîrsta de 2 săptămîni şi 5 luni. Unii copii scapă complet infecţiei, alţii dezvoltă numai antigenemie persistentă, fără afectare hepatică, alţii pot face o formă clinică severă de hepatită cronică activă, iar alţii pot dezvolta o hepatită fulminantă.

Virusul hepatitic A este foarte rar responsabil de producerea hepatitei virale la nou-născut, deoarece în cazul îmbolnăvirii gravidei cu hepatită A, viremia este de scurtă durată şi anticorpii specifici, care apar rapid, trec la făt şi-l protejează de boală. Infecţia fetală cu virusul hepatitic A se poate totuşi produce, în prezenţa viremiei şi numai înainte de apariţia anticorpilor specifici, eventualitate excepţională, dar posibilă.

Tablou clinic. Data cînd apare *icterul*, ca semnal optic în hepatita neonatală, este în funcţie de momentul în care s-a produs infecţia fătului sau nou-născutului. Chiar dacă infecţia cu virusul hepatitic s-a produs intrauterin, foarte rar icterul apare de la naştere. Cel mai adesea, icterul apare între 2 săptămîni şi 2 luni după naştere, întîi la conjunctive şi ulterior se extinde progresiv. Icterul este precedat sau însoţit de *tulburări digestive* : lipsă de apetit, vărsături, diaree. Scaunele sînt decolorate, uneori numai tranzitoriu, iar urinile sînt închise la culoare. Ficatul şi splina sînt mărite de volum. Starea generală a nou-născutului este alterată, scade în greutate, temperatura este uşor crescută sau anormală. Hemoleucograma este nemodificată ; uneori, există leucopenie.

Examene de laborator : creşterea transaminazelor, hiperbilirubinemie, creşterea urobilinogenului şi prezenţa pigmenţilor biliari în urină, eventual prezenţa de AgHBs.

Evoluţia hepatitei neonatale se poate face spre următoarele forme clinice :

— forma supraacută (fulminantă), cu exitus rapid ;

— forma acută, cu instalare progresivă a tuturor semnelor de boală, la care se adaugă sindromul hemoragic, infiltraţia edematoasă, adinamie, somnolenţă, cu evoluţie în general nefavorabilă ; uneori, se instalează icter nuclear sau ciroză, alteori evoluţia este trenantă, cu vindecare după o perioadă îndelungată ; mai rar, evoluţia se face spre comă şi exitus ;

— forma benignă, care seamănă cu icterul fiziologic prelungit şi evoluează în mod obişnuit spre vindecare ; este posibilă şi o evoluţie tardivă către ciroză ;

— forma pseudoobstructivă, cu icter precoce şi intens, scaune total decolorate, ficat mare şi dur, splenomegalie, uneori sindrom hemoragic, cu hiperbilirubinemie extremă şi fosfataza alcalină mult crescută.

În general, hepatita virală la nou-născut are o evoluţie severă, cu mortalitate mare, şi trecere frecventă spre hepatită cronică activă şi ciroză. Uneori, evoluţia se face către vindecare.

8.8.6.7. HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ LA SUGAR

Hepatita acută virală apare rar la copilul în vîrstă de 1—12 luni, proporţia îmbolnăvirilor fiind în raport cu numărul de hepatite de toate vîrstele, scăzînd mult în decursul ultimilor ani (sub 1% într-un studiu recent efectuat în Clinica de boli infecţioase — copii din Spitalul Colentina).

Etiologie. În majoritatea cazurilor, hepatita virală a sugarului este determinată de virusul hepatitic B.

Transmiterea se face de la mamă prenatal, în timpul travaliului şi expulziei, sau postnatal şi prin seringă (prin inoculare), în timpul manevrelor terapeutice. Incidenţa îmbolnăvirilor este uniformă în decursul anului.

Sugarii care au primit transfuzii de sînge sau derivate de sînge, în perioada neonatală, pot dezvolta la vîrsta de 2—5 luni, o hepatită acută virală severă de tip B, adesea fulminantă, cu mortalitate foarte mare.

La sugar, hepatita virală predomină la *sexul masculin.*

În *perioada preicterică,* cu durata medie de 3 zile, prezentă în 60—90% din cazuri, cele mai frecvente sînt tulburările digestive. Sugarul refuză sînul sau biberonul, vomită şi prezintă scaune diareice. Febra moderată există în 1/2 din cazuri.

Perioada icterică. În general *icterul* este mai intens decît la copilul mai mare. Intensificarea icterului anunţă o evoluţie spre agravare. *Ficatul* este uniform mărit de volum, de consistenţă medie. Uneori, se observă, în evoluţie, variaţii în dimensiunea ficatului, cu creştere apoi descreştere şi iar creştere şi descreştere („ficat armonică").

Splenomegalia este prezentă în 3/4 din cazuri, mult mai frecventă decît la copilul mai mare.

Febra moderată și de durată scurtă, este prezentă în $^{4}/_{5}$ din cazuri, mult mai frecvent decît la copilul mai mare.

Examene de laborator. Transaminazele ajung la valori mari, de la început, începînd să scadă din a doua decadă a bolii, menținîndu-se la valori ușor crescute cîteva săptămîni. Testele de disproteinemie nu se pozitivează întotdeauna.

Evoluția la sugar este mult mai severă decît la copilul mare. Mortalitatea este de 8—17% (0,8% la copiii de toate vîrstele), iar formele severe sînt frecvente, ajungînd uneori (împreună cu decesele) la 50%. Aprox. 50% din hepatitele virale la sugar evoluează ca forme clinice medii sau ușoare cu revenire la normal a funcțiilor hepatice. Uneori, hepatosplenomegalia persistă timp îndelungat. Suprainfecțiile bacteriene (stafilococice, streptococice), ca și suprainfecțiile virale exercită un rol agravant asupra evoluției hepatitei virale la sugar.

8.8.6.8. FORME CLINICE ÎN RAPORT CU ANUMITE STĂRI FIZIOLOGICE ȘI PATOLOGICE

Hepatita acută virală la gravide. În 40% din cazuri, icterul la gravide este determinat de hepatita acută virală. La majoritatea gravidelor, hepatita virală acută evoluează favorabil, cînd survine în primele 2 trimestre de sarcină. În a 2-a jumătate a graviditații, mai ales în ultimul trimestru, evoluția poate fi mai gravă, frecvent cu forme colestatice. Diagnosticul diferențial se face cu : icterul din steatoza acută hepatică de sarcină (tip Sheehan), icterul din disgravidia tardivă.

Influența hepatitei virale asupra sarcinii și *asupra produsului de concepție* este defavorabilă. Se pot produce : avorturi spontane (8—30%), nașteri premature (25—40%), imaturitate la nou-născuți (25—48%), mortalitate fetală (10—11%). Cînd hepatita virală survine în primul trimestru al sarcinii se pot produce *malformații congenitale*, a căror incidență nu apare deosebită de frecvența normală, care este apreciată la 2—3%. Hepatita virală acută are un rol teratogen minim, în comparație cu rubeola. Gravitatea efectului nociv al hepatitei virale materne asupra fătului rezultă din proporția mare de imaturi și subponderali, în parte neviabili și născuți morți. La aceste efecte nefavorabile se adaugă hepatita apărută la sugari în următoarele săptămîni după naștere, ca rezultat al transmiterii transplacentare a virusului hepatitic, mai ales B.

Hepatita virală și alte stări morbide. Hepatita virală acută evoluează nefavorabil la *sugarii cu malnutriție proteincalorică* și la *copiii subnutriți* (în special carența de proteine). Evoluția este, de asemenea, mai severă la *copiii cu defecte metabolice genetice* (deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază, deficiență în alfa-1-antitripsină).

Hepatita virală acută evoluează sever la *copiii cu alte boli preexistente* sau *concomitente :* boli digestive cronice, ulcer, gastrită, duodenită, colecistită, colită, parazitoze intestinale, lambliază, diabet, tuberculoză (mai ales cînd se asociază și efectele hepatotoxice ale rifampicinei și izoniazidei), hepatopatii cronice și hepatopatii toxice medicamentoase.

Influențează de asemenea defavorabil infecțiile bacteriene ale căilor biliare și suprainfecțiile bacteriene și virale generale, care se asociază uneori cu hepatita virală acută și evoluează concomitent cu aceasta. De mare gravitate, este asocierea cu boli de sistem, ca și apariția hepatitei la imunodepresați.

8.8.7. COMPLICAȚII ȘI SECHELE

8.8.7.1. COMPLICAȚII INFECȚIOASE

Complicații prin acțiunea virusului hepatitic sau prin răspunsul imunologic anormal al organismului față de acest virus :

— *Anemii hemolitice* pot să apară în cursul perioadei acute (intra-infecțioase) sau în convalescență (postinfecțioase), printr-un mecanism imunologic, favorizate de deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

— *Anemia aplastică cu pancitopenie,* prin inhibiție medulară, adesea ireversibilă, și *aplazia medulară* nu sînt foarte rare. Evoluția este foarte gravă, de obicei letală (peste 90%). Cazuri salvate s-au relatat numai prin transplant de măduvă osoasă.

— *Complicații neurologice tardive,* de tip postinfecțios, autoimune, apar foarte rar la copil : poliradiculonevrită, polinevrită, nevrite, mielită, meningoradiculomielită, sindrom extrapiramidal (parkinsonism).

— *Glomerulonefrita cronică,* în cadrul hepatitei B, este atribuită acțiunii complexelor imune constituite din antigen viral B + anticorpi specifici + complement.

— *Poliarterita nodoasă,* prin formare de complexe imune, cu depuneri vasculare (vasculită), poate fi în unele cazuri rezultatul unei infecții cu virus B (AgHBs prezent).

— *Suferința cronică a pancreasului,* cu apariția unui *diabet zaharat* posthepatitic, semnalată de unii autori, nu a fost sigur dovedită.

Complicații prin suprainfecții bacteriene și virale generale. Aceste infecții, favorizate de starea de anergie, indusă de infecția virală hepatitică, complică frecvent evoluția hepatitei virale. Staza biliară favorizează infecțiile cu bacili gramnegativi sau infestarea cu *Giardia lamblia,* determinînd angiocolită, coledocită, colecistită.

Anergia posthepatitică poate contribui la redeșteptarea unei *tuberculoze* preexistente sau la contractarea unei infecții primare, ceea ce ar putea constitui o consecință îndepărtată a hepatitei virale.

8.8.7.2. STĂRI POSTHEPATITICE BENIGNE

Stările posthepatitice benigne, fără modificări histopatologice hepatice, sînt următoarele :

— sindromul dispeptic (balonări abdominale, digestie dificilă, apetit capricios, inapetență, irascibilitate) ;

— tulburări funcționale biliare (diskinezie biliară, mai frecventă la fetițele mai mari) ;

— tulburări neurovegetative (amețeli în ortostatism) ;

— hiperbilirubinemia posthepatitică.

8.8.7.3. HEPATITA CRONICĂ POSTHEPATITICĂ

Hepatita cronică survine foarte rar sau puţin probabil după hepatita virală A şi frecvent după hepatita B sau după hepatita non A-non B. Riscul de cronicizare este foarte mare în hepatita B, în care AgHBs persistă peste 13 săptămîni. În ţara noastră, hepatitele cronice la copil sînt determinate, în majoritatea cazurilor, de hepatita virală.

Frecvenţa hepatitei cronice după hepatita virală este de 3,5—14%, după unii autori, şi de 5—15%, după alţii, situîndu-se mai mult către limitele inferioare la copil, la care hepatita survine de obicei pe un ficat indemn. Limitele largi de variaţie ale incidenţei hepatitei cronice, relatate de diverşi autori, au mai multe cauze (este posibil că, în unele relatări, au fost incluse şi cazurile de hepatită A sau de hepatită fără AgHBs ; la copil, trebuie să se ţină seama şi de grupele de vîrstă, deoarece cronicizarea hepatitei virale este mai frecventă la copiii mici, mai ales la sugari, la care etiologia cu virus B este preponderentă etc.). Pentru hepatita virală B, privită separat, se estimează o rată de cronicizare de aprox. 10%, virusul B fiind cel mai des implicat în cronicizarea hepatitei virale, prin intermediul perturbării răspunsului imunologic, faţă de prezenţa antigenului viral şi numai pe un anumit fond genetic (pare să rezide în afectarea prevalentă a anumitor fenotipuri HL—A_1, HL—A_8). După unii autori, cronicizarea ar fi mai frecventă în hepatita virală B iniţial anicterică, decît în hepatita iniţial icterică. Implicarea virusului B şi a celui non A-non B se remarcă şi prin faptul că mult mai frecvent trec în cronicitate hepatitele virale transmise în cursul manevrelor diagnostice sau terapeutice parenterale, ca şi hepatitele posttransfuzionale.

La apariţia hepatitei cronice, contribuie şi o serie de alţi *factori favorizanţi*, ca : suprainfecţiile bacteriene (streptococice, stafilococice), suprainfecţiile virale (rujeola, varicela, gripa, parotidita) ; reluarea prematură a activităţii la şcoală, eforturile fizice, abaterile alimentare în convalescenţă etc.

Hepatita cronică, la copil, reprezintă o stare inflamatorie hepatică, localizată predominant portal sau periportal, fără dezorganizare importantă a arhitectonicii sau regenerare nodulară, ca în ciroze, în etiologia căreia predomină virusul hepatitei B şi virusurile non A-non B, care durează mai mult de 6 luni. Durata intervalului, după hepatita virală acută, la care se poate vorbi de cronicizare, variază între 3 şi 9 luni, în funcţie de starea ficatului la îmbolnăvire. Se estimează că hepatita virală acută, survenită pe ficat indemn, nu se cronicizează mai devreme de 6 luni ; pe ficat anterior lezat, poate evolua spre cronicizare la un interval mai scurt. În general, la copil, se apreciază că formele acute durează 1—2 luni, formele prelungite 3—6 luni, iar persistenţa după 6 luni a semnelor clinice şi biologice conferă hepatitei caracterul de boală cronică. Ponderea hepatitei cronice, consecutivă hepatitei virale, în cadrul hepatitei cronice în general, este apreciată la 40—70%, fiind mai mare pentru hepatita cronică agresivă (70—80%).

Inflamaţia hepatică cronică se manifestă diferenţiat, în raport cu diferitele forme clinice ale hepatitei cronice. Între acestea, două sînt principale : *hepatita cronică persistentă* (neprogresivă) şi *hepatita cro-*

nică activă (agresivă sau progresivă). Unii hepatologi adaugă şi *hepatita cronică sclerogenă*, ca formă de vindecare a hepatitei cronice agresive sau a hepatitei acute fulminante. Hepatita cronică persistentă deţine 7% din proporţia de 10% de cronicizare, iar hepatita cronică agresivă deţine numai 3%.

Hepatita cronică persistentă (neprogresivă) prezintă simptomatologie clinică discretă, evoluţie predominant latentă, aparent benignă, modificări moderate ale electroforezei serice şi ale celorlalte teste. Histologic, prezintă infiltraţie inflamatorie periportală, cu fibroză discretă sau absentă şi cu arhitectura lobulară păstrată, fără tendinţă de evoluţie cirogenă (nevindecare, dar supravieţuire).

Hepatita cronică activă (agresivă) poate să apară la orice vîrstă. La copil, limita inferioară de vîrstă, la care s-a consemnat instalarea hepatitei cronice agresive după hepatita virală, a variat între 2 ani şi 6 luni şi 3 ani ; la 30% din cazuri, debutul afecţiunii se situează între 10 şi 30 de ani.

Etiologic, se remarcă predominanţa virusurilor hepatitice B şi non A-non B.

Diagnosticul hepatitei cronice active se bazează, pe lîngă datele clinice, pe anamneză (în antecedente, hepatită virală cu cel puţin 3 luni înainte), pe argumente biologice şi, mai ales, pe argumente histologice.

Cercetarea AgHBs a devenit o explorare curentă în hepatita cronică. Prezenţa AgHBs în sînge la peste 3—6 luni de la debutul hepatitei virale pledează pentru o hepatită cronică ; iar o hepatită cronică activă pledează prezenţa concomitentă şi a AgHBe sau/şi a anticorpilor anti-AgHBc în titruri înalte şi prezenţa ADN-polimerazei specifice. V. Popescu găseşte AgHBs prezent în 73,3% din cazurile de hepatită cronică la copil.

Testele de insuficienţă hepatică sînt necesare pentru diagnosticul de hepatită cronică activă posthepatitică. Se constată scăderea albuminei şi modificarea testelor de coagulare. Testul cu BSP mai puţin utilizat la copil, arată peste 5% retenţie.

Tabloul histopatologic hepatic defineşte cel mai bine hepatita cronică agresivă, puncţia-biopsie hepatică fiind de primă importanţă pentru diagnostic.

Microscopic, se constată extinderea infiltratului inflamator, prin debordarea spaţiului port, erodarea membranei limitante a lobulului şi pătrunderea între hepatocite, cu formarea de septuri intralobulare şi producerea de focare de necroză hepatocitară parcelară periportală *(piece-meal necrosis)*. În subforma moderată, necroza este puţin intensă, cu rare punţi între lobuli, pe cînd în subforma severă, progresivă, leziunile sînt maxime.

Hepatita cronică posthepatitică la copil trebuie diferenţiată de grupul multiform al hepatitelor cronice nevirale.

8.8.7.4. CIROZA POSTHEPATITICĂ

Ciroza posthepatitică este urmarea îndepărtată a hepatitei acute virale, în special a celei cu virus hepatitic B şi, probabil, şi a celei cu virus non A-non B.

Frecvența cirozei posthepatitice variază în medie între 0,5 și 3% din totalitatea cazurilor de hepatită virală acută. Totuși, se estimează că incidența medie a hepatitei virale în antecedentele cirotícilor ar fi de 34%. Discrepanța intre riscul cirogen mic al hepatitei virale (0,5—3%) și numărul mare de ciroze presupuse a fi posthepatitice este explicată, intre altele, prin prognosticul mai sever, în ceea ce privește evoluția spre ciroză, a formelor inaparente și anicterice de hepatită virală, trecute adesea neobservate, spre deosebire de formele icterice. În ciroza posthepatitică, AgHBs a fost evidențiat în proporții variabile : 3—40%, în unele studii, și 32,9—49% în altele (aceasta și în raport cu sensibilitatea metodelor de detectare utilizate). Persistența AgHBs echivalează de obicei cu evoluția spre ciroză, după mulți autori.

Histopatologic, ciroza este definită prin distrucția variabilă a masei hepatocitare, formarea septurilor conjunctive, apariția de noduli regeneratori, lipsiți de venă centrolobulară, dezorganizarea arhitecturii lobulare a ficatului și alterarea vascularizației acestuia. Consecutiv acestor modificări histopatologice, reducerea masei hepatocitare funcționale determină insuficiența hepatică, hipertensiune portală.

Ciroza posthepatitică poate realiza toate cele 4 tipuri morfologice ale cirozei hepatice : micronodulară, macronodulară, mixtă (micro- și macronodulară), septală incompletă (pe prim plan, formarea de septuri conjunctive ; regenerarea nodulară nu este evidentă). Tipul cel mai frecvent întîlnit este *ciroza macronodulară,* denumită și multilobulară, postnecrotică sau postcolaps. Mai rar, se observă ciroza micronodulară, denumită și ciroză portală sau septală.

Ciroza posthepatitică, la copil, prezintă, după V. Popescu, cîteva particularități :

— eflorescență mai bogată de steluțe vasculare ;
— circulație colaterală abdominală mai săracă ;
— frecvență crescută a stărilor subfebrile ;
— frecvență crescută a stărilor subicterice ;
— splenomegalie importantă ;
— sindrom dureros în hipocondrul drept ;
— frecvența puseelor de ascită tranzitorie, cu conținut mai bogat în proteine ;
— frecvența coafectării biliare.

Diagnosticul diferențial al cirozei posthepatitice, la copil, se face cu:

— alte ciroze postnecrotice, dezvoltate după hepatite toxice, medicamentoase, după hepatita neonatală, în special la copii cu deficit de alfa-1-antitripsină ;

— cirozele biliare, consecutive anomaliilor de căi biliare (atrezie, hipoplazie, chist de coledoc), colangitelor etc. ;

-- cirozele de cauze genetice, denumite și ciroze metabolice, produse prin anomalii ale diverselor metabolisme și prin multe alte anomalii ereditare ; apar după vîrsta de 6—12 luni, transmiterea genetică făcîndu-se autosomal recesiv ;

— cirozele secundare congestiei venoase cronice hepatice din pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă congestivă cronică, sindromul Budd-Chiari (ocluzia venei hepatice) și altele.

8.8.7.5. STAREA DE PURTĂTOR CRONIC DE VIRUS HEPATITIC B

Starea de purtător cronic (asimptomatic ?) de virus hepatitic B sau de AgHBs reprezintă o situaţie particulară a infecţiei hepatitice B, intens studiată în ultimii ani, mai ales la sugari şi la copiii mici.

În primul rînd, trebuie menţionată *incidenţa* mare a purtătorilor de AgHBs în lumea întreagă (400 000 în S.U.A., 10—15% din ansamblul populaţiei în unele regiuni din Asia), care se cifrează la sute de milioane pe plan mondial, ceea ce indică existenţa unui imens rezervor uman de virus hepatitic B.

Importanţa problemei trebuie reevaluată, în raport cu necesitatea clarificării noţiunii de purtător aşa-zis sănătos sau asimptomatic de virus hepatitic B. S-a constatat că 10—15% dintre aceştia prezentau — permanent sau discontinuu — creşteri ale valorilor TGP de peste 5 ori, faţă de normal.

Examenul *histopatologic*, prin puncţie-biopsie hepatică, au evidenţiat aspect normal numai la 5% din aceşti purtători, marea majoritate prezentînd modificări de aspectul hepatitei cronice persistente, mai ales la cei cu valori crescute de peste 5 ori ale TGP. Deci, marea majoritate a acestor purtători aşa-zişi sănătoşi, prezintă de fapt o „manifestare subclinică a unei infecţii persistente cu virus B“. După M. Voiculescu, starea de purtător cronic (asimptomatic) „survine ca o manifestare subclinică a infecţiei persistente cu virusul B, în proporţie variabilă (1—20%), după zone geografice“.

Vîrsta. Cu cît vîrsta este mai mică, cu atît riscul de a dezvolta o infecţie persistentă este mai mare. Nou-născuţii se pot infecta prin transmitere verticală de la mama bolnavă sau purtătoare, îndeosebi în momentul delivrenţei sau prin transmitere orizontală în mediul familial. Copiii născuţi din mame care posedă în ultimul trimestru al sarcinii titruri mari de particule Dane în sînge, dezvoltă la 2—4 luni după naştere antigenemie, cu şanse foarte mari de a deveni persistentă. Proporţia acestora este deosebit de ridicată, putînd ajunge pînă la 75% din nou-născuţii respectivi.

Contractarea infecţiei primare cu virusul hepatitic B pînă la vîrsta de 5 ani determină de 2—3 ori mai multe cazuri de infecţie persistentă sau portaj cronic de virus, decît se produce la vîrstele mai mari. Reactivitatea imunologică scăzută a copilului mic favorizează persistenţa şi portajul de virus la această vîrstă.

Situaţia imunologică a organismului reprezintă un alt factor important de favorizare a infecţiei persistente sau a portajului cronic de virus hepatitic B. Copiii cu sindrom Langdon-Down devin purtători de AgHBs în proporţie de 30—40%, spre deosebire de ceilalţi copii instituţionalizaţi, care nu depăşesc 15%. Cercetările au arătat că persoanele cu deficit imunitar dezvoltă uneori o infecţie hepatitică persistentă şi nu o hepatită acută. Administrarea precoce de hormoni corticosteroizi, în hepatita de tip B, în perioada cînd în sînge se află particule Dane şi este evidentă activitatea polimerazei ADN, favorizează de asemenea persistenţa infecţiei. Bolnavii din centrele de hemodializă, trataţi cu imunosupresive, sînt de 6—7 ori mai expuşi la infecţie persistentă cu virus B.

Severitatea infecţiei primare constituie un alt factor favorizant. Cu cît a fost mai grav episodul acut al bolii, cu atît mai mare este riscul ca bolnavul respectiv să dezvolte o infecţie persistentă cu virusul hepatitei B.

Factorii genetici ar avea, de asemenea, un rol, deşi datele actuale în legătură cu sistemul major de histocompatibilitate (HLA) au încă nevoie de confirmare.

Sexul masculin predomină şi în cazul infecţiilor persistente cu AgHBs, ca şi în formele acute ale bolii, sexul fiind considerat un alt factor favorizant.

Starea de purtător cronic de virus hepatitic B este definită, în mod obişnuit, prin persistenţa AgHBs după 6 luni, pentru unii după 3 luni, de la debutul bolii. Antigenemia este de durată variabilă, putînd persista uneori toată viaţa. În unele cazuri, debarasarea de AgHBs se produce în 6—12 luni, în altele după un interval de timp mult mai îndelungat. Starea de purtător cronic de AgHBs poate fi uneori un proces limitat, care încetează după 20—30 de ani de la boala acută. Scăderea în timp a AgHBs se consideră că reprezintă declinul real al infecţiei cu virusul B. Portajul de AgHBs scade cu înaintarea în vîrstă. În Senegal, de ex., la vîrsta de 10 ani, 50% din copii au AgHBs prezent, dar proporţia lor scade la 10% la vîrsta de 40 de ani. În S.U.A., unde incidenţa maximă a prezenţei AgHBs este la vîrsta de 40 ani, dispariţia lui se plasează către vîrsta de 60—70 de ani. Nu se cunoaşte nici o metodă terapeutică pentru a facilita sau determina debarasarea de AgHBs. Se poate vorbi de un proces de autolimitare a infecţiei sau de infecţie autolimitată cu AgHBs prezent. Se cunoaşte şi aspectul de infecţie autolimitată cu AgHBs nedetectabil, în care debarasarea de virus se relevă prin prezenţa anticorpilor anti-AgHBs şi a anticorpilor anti-AgHBc în titruri joase, persoanele care posedă aceşti anticorpi fiind considerate pretendente la imunizare biologică.

Portajul cronic de virus, infecţia hepatitică B persistentă, infecţia autolimitată cu AgHBs prezent sau cu AgHBs nedetectabil reprezintă variate aspecte evolutive ale infecţiei acute, primare cu virusul hepatitic B şi demonstrează varietatea complexă a stărilor posthepatitice.

8.8.7.6. CANCERUL PRIMAR HEPATIC ŞI HEPATITA VIRALĂ B

Virusul hepatitic B este considerat actualmente primul virus uman sigur *oncogen*. Studii clinice şi anatomoclinice au stabilit o relaţie de cauzalitate între hepatita virală, ciroza hepatică şi hepatomul malign. Tareev, citat de M. Voiculescu, relatează 2 cazuri de cancer primitiv hepatic, apărute la 2 copii, în vîrstă de 6 luni şi respectiv de 2 ani, născuţi din mame bolnave de hepatită virală în timpul gravidităţii.

De asemenea, există o corelaţie geografică şi epidemiologică între prevalenţa hepatitei virale B şi aceea a cancerului primitiv hepatic, care prezintă o incidenţă anuală de 350 000 de cazuri pe întregul glob. S-a constatat o suprapunere a ariilor geografice cu maximă frecvenţă a purtătorilor de AgHBs şi a hepatitei virale de tip B, cu ariile de maximă incidenţă a cirozei macronodulare postnecrotice şi a cancerului primar hepatic în Africa și în Asia de Sud-Est, în care acest cancer este de 10—100 de ori mai frecvent decît în Europa. Riscul purtătorilor de virus B de a dezvolta cancer primar hepatic este de 1 000 de ori mai mare, în comparație cu celelalte persoane. La bolnavii cu cancer primar hepatic, se constată prezența AgHBs într-o proporție de 35—80%. Prezența anticorpilor anti-AgHBc în titruri mari pledează și mai mult pentru existența prealabilă a unei infecții active cu virus hepatitic B la bolnavii cu hepatom, crescînd proporția la 70—92%. Histopatologic, s-a evidențiat AgHBs în hepatocitele din nodulii cirotici și în celulele canceroase din hepatom. De asemenea, s-a constatat că ciroza posthepatitică se însoțește mai frecvent de cancer primar hepatic decît cirozele nutriționale, alcoolice, genetice.

În perspectivă, dacă vaccinul cu virus hepatitic B va reduce frecvența infecției hepatitice B, ar trebui ca să scadă prin aceasta și incidența cancerului primitiv hepatic. S-ar realiza astfel „primul exemplu de prevenire a unei infecții virale cu potențial oncogenic“ (Maupas).

Procesul hepatitic provocat de virusul B conduce la hepatom printr-o progresiune treptată : hepatită cronică → ciroză → hepatom. Trecerea prin stadiul de ciroză nu este obligatorie, deoarece s-a constatat evoluția spre cancerizare a hepatitei cronice necirogene, cu AgHBs prezent, în 2—25% din cazurile de cancer primar hepatic. De asemenea, s-a observat grefarea de cancer primitiv hepatic pe hepatită cronică persistentă, cu AgHBs prezent, ca și apariția acestui cancer la purtătorii de AgHBs fără ciroză. Este posibilă deci o altă cale de cancerizare, printr-un proces discret, cu prezența virusului oncogenic.

Vîrsta de apariție a cancerului primar hepatic este de 35—45 ani, în Africa și în Asia de Sud-Est, și de 50—60 de ani, în Europa și America de Nord. În țara noastră, după L. Buligescu, limitele de vîrstă oscilează între 10 și 75 ani, vîrsta medie fiind de 54 ani.

Transmiterea transplacentară, mai ales în timpul travaliului și delivrenței, a virusului hepatitic B, de la mama bolnavă sau purtătoare, determină antigenemie pozitivă la sugarul de 2—4 luni. Nou-născuții devin, în majoritatea cazurilor, purtători de AgHBs și prin aceasta candidați la hepatom. Studii pertinente ulterioare vor clarifica mai mult aceste aspecte. Se poate spera că protejarea pasivă cu imunoglobine specifice anti-AgHBs, asociată cu imunizarea activă cu vaccini antihepatitic B, a nou-născuților să diminue și pericolul dezvoltării cancerului primitiv hepatic în frageda copilărie.

Incidența cancerului primar hepatic este prevalentă la *sexul masculin.*

Tabloul clinic arată hepatomegalie dură, anorexie, scădere în greutate și astenie pronunțată. Alteori, apar semne de deteriorare progresivă a stării generale, pe fundalul clinic al unei ciroze cunoscute. Sînt și cazuri atipice, cu febră, TGP crescută și evoluție rapidă, așa-numitele forme „explozive“ ale cancerizării cirozei hepatice sau „pseudosupurative“, cu revărsat peritoneal hemoragic sau cu hemoperitoneu „catastrofic“ (M. Voiculescu).

Date de laborator. Cele mai importante pentru diagnosticul de cancer primar hepatic sînt : alfa-fetoproteina serică (niveluri peste 500 ng/ml), scintigrama hepatică, puncția-biopsie hepatică.

8.8.8. DIAGNOSTIC

Diagnosticul hepatitei virale prezintă adesea dificultăţi. Progrese recente au ameliorat posibilităţile de diagnostic specific, îndeosebi pentru hepatita B. Sînt în curs de introducere în practică şi unele teste specifice pentru hepatita A şi hepatita non A-non B.

8.8.8.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Acesta se bazează pe *date epidemiologice, date clinice şi date de laborator* (specifice şi nespecifice).

Date epidemiologice. Anamneza poate stabili : contacte infecţioase cu bolnavi de hepatită virală (familiale, în colectivităţile de copii, în şcoală, în deplasări, cu ocazia unor internări în spitale, în policlinică la consultaţii sau tratamente ambulatorii), posibilităţi de transmitere parenterală a virusului (injecţii, transfuzii de sînge sau de plasmă, hemodializă, alte posibilităţi).

Date clinice. Simptomatologia a fost descrisă.

Date de laborator. Acestea sînt indispensabile pentru diagnostic.

Examene nespecifice: *leucopenie,* cu limfocitoză, uşoară monocitoză, eozinofilie şi apariţia de plasmocite ; V.S.H. normală sau scăzută ; hiperbilirubinemie (în forma icterică) ; urobilinogenul crescut în urină.

Testele enzimatice (de citoliză) sînt cele mai utile pentru diagnostic. Cele mai folosite sînt *transaminaza glutamicpiruvică* (TGP) şi *transaminaza glutamicoxalacetică* (TGO). Creşterea acestora în sînge este detectabilă chiar de la lezarea a 1 din 15 000 de celule hepatice. Valorile lor cresc precoce, din perioada preicterică, la titruri de peste 300—500 U.I., ajungînd la 1 000—2 000 U.I. Dinamica titrului lor oferă indicaţii asupra activităţii infecţiei virale. Menţinerea unui titru ridicat în convalescenţă ridică problema unei evoluţii prelungite. Determinarea altor enzime nu oferă informaţii în plus.

Fosfataza alcalină (valori normale pînă la 138 U.I. la copil, 44 U.I., la adult ; 3—13 U. King-Armstrong ; 1,5—4 U. Bodanski) creşte în forma colestatică a hepatitei virale.

Sideremia creşte la 200—500 mcg (la 100 ml de ser).

Testele de disproteinemie. Testul de turbiditate la *timol* (valori normale : 0—4 U.M.L.) este pozitiv la început în hepatita A, rămînînd negativ cîteva săptămîni, în hepatita B. Valorile pozitive sînt corelate cu creşterea IgM.

Testul cu *sulfat de zinc* (Kunkel) şi testul *Takata-Ara* reflectă scăderea albuminelor şi creşterea gammaglobulinelor, persistenţa pozitivităţii lor sugerînd tendinţa la cronicizare.

Electroforeza proteinelor serice. În perioada acută, există o discretă creştere a fracţiunilor alfa-1 şi alfa-2 ale globulinelor. Nu oferă indicaţii utile pentru diagnosticul precoce. Scăderea treptată a albuminelor, concomitent cu creşterea betaglobulinelor şi a gammaglobulinelor, cu diminuarea raportului A/G, care devine subunitar, reflectă o inflamaţie hepatică cronică. Creşterea marcată a gammaglobulinelor sugerează un proces autoimun.

Determinarea imunoglobulinelor. În hepatita A, se constată creşteri mari ale IgM (200—700 U./ml) şi valori normale sau uşor crescute în hepatita B. Creşteri mari ale IgG, care formează predominant gamaglobulinele, anunţă cronicizarea hepatitei.

Alfafetoproteina apare şi creşte mult în cancerul primar hepatic, ca şi în hepatita virală fulminantă, cu potenţial de regenerare, în aceasta din urmă fiind un semn de prognostic favorabil.

Lipoproteina X apare în forma colestatică a hepatitei virale şi în alte ictere colestatice.

Testele de coagulare au utilitate pentru aprecierea gradului de insuficienţă hepatocelulară. Se determină timpul aşa-zis de protrombină sau mai corect timpul Quick (normal = 12 sec.) şi concentraţia de protrombină (normal = 100%).

Examene specifice. Pentru *hepatita virală de tip A*, sînt posibile actualmente, îndeosebi în scop de cercetare, următoarele examene :

— vizualizarea, în filtrat de materii fecale, prin imunomicroscopie electronică a particulelor virale de 27 nm, mai ales în prima săptămînă de boală ;

— decelarea antigenului viral al virusului hepatitic A, în scaunul bolnavilor, prin testul radioimun (RIA) ;

— transmiterea experimentală a hepatitei A la marmoset şi cimpanzei, folosind extractele de ficat de la maimuţele infectate, ca sursă de antigen pentru reacţii serologice ;

— încercări (recente) de cultivare a virusului A, pe culturi de ţesuturi simiene şi umane ;

— decelarea anticorpilor specifici anti-virus hepatitic A, în dinamică, prin reacţia de fixare a complementului (RFC) şi prin testul de imunaderenţă (testul de hemaglutinare prin aderenţă imună), ultimul dovedindu-se mult mai sensibil şi mai simplu de executat în practică.

Pentru confirmarea diagnosticului pozitiv, este necesar ca anticorpii anti-A, absenţi înainte de boală sau în primele zile de boală, să crească în titru treptat şi la valori semnificative, în convalescenţă, ajungînd la titruri de 1/5 120 şi chiar 1/20 000. Anticorpii anti-A apar în 80% din cazuri în primele 2 săptămîni de boală şi persistă ani de zile, putînd fi decelaţi, după zeci de ani de la boala acută. În populaţia adultă, aceşti anticorpi sînt prezenţi la 80—90% din persoanele cercetate, ceea ce demonstrează marea frecvenţă a infecţiilor hepatice cu virus A în forme aparente şi mai ales inaparente.

De asemenea, evidenţierea de IgM specifice anti-A, reprezintă un test specific, de uz rapid, care permite diagnosticul sigur de hepatită A. IgM specifice anti-A apar precoce şi numai în perioada acută, persistînd un timp limitat, în contrast cu IgG specifice, care apar lent şi persistă restul vieţii, ca un test de imunitate.

Toate aceste teste nu au intrat însă în uz curent, astfel încît diagnosticul pozitiv al hepatitei virale A se face încă pe date clinice, date epidemiologice şi date nespecifice de laborator (în principal TGP).

Pentru *hepatita acută de tip B*, diagnosticul pozitiv poate fi asigurat prin decelarea AgHBs în sînge (eventual, în produsul recoltat prin puncţie-biopsie hepatică). Metoda de rutină este contraimunelectroforeza (CIE). Există şi alte metode mai sensibile, dar de utilizare mai restrînsă şi anume : hemaglutinarea pasivă inversă, testul radioimun (RIA) şi imunoenzimatic (ELISA), ultimele două de 2 000—10 000 de ori mai sensibile.

Absenţa AgHBs nu înseamnă, întotdeauna, implicit şi infirmarea diagnosticului de hepatică B. Astfel de situaţii pot surveni cînd testarea s-a efectuat prea tîrziu, după ce AgHBs a dispărut către sfîrşitul bolii, sau cînd AgHBs este blocat în complexele antigen-anticorp, în formele fulminante (în aceste cazuri reapare ulterior, în caz de evoluţie favorabilă sau cînd metoda utilizată este insuficient de sensibilă. De asemenea, în unele cazuri de hepatită B nu se mai poate decela AgHBs, cu cele mai sensibile metode, dar se evidenţiază anticorpii anti-AgHBc, care au o semnificaţie proprie.

Prezenţa anticorpilor anti-AgHBs nu are semnificaţie diagnostică etiologică pentru hepatita B, ca boală actuală ; prezenţa lor în titru mare, de la început, are semnificaţia unei stări de imunitate eficientă şi nu de infecţie hepatitică B prezentă, deoarece anticorpii anti-AgHBs apar de regulă tîrziu, la cîteva săptămîni sau luni, după dispariţia AgHBs şi a bolii acute. Anticorpii anti-AgHBs persistă mai mult decît anticorpii anti-AgHBc. Cercetarea anticorpilor anti-AgHBs prezintă interes practic, întrucît permite obţinerea de sînge, conţinînd aceşti anticorpi, util laboratoarelor pentru decelarea AgHBs, ca şi pentru prepararea imunoglobulinelor specifice anti-hepatită B.

Evidenţierea AgHBc se face excepţional, în scop de cercetare, în hepatocitele din fragmentul de ţesut hepatic, obţinut prin puncţie biopsie hepatică (prin imunofluorescenţă indirectă şi prin imunomicroscopie electronică).

Evidenţierea anticorpilor anti-AgHBc în titruri mari, înalte, semnifică o infecţie hepatitică activă.

Evidenţierea în ser a IgM specifice anti-AgHBc şi creşterea valorilor acesteia are, de asemenea, semnificaţie diagnostică.

Evidenţierea antigenului *e*, în serurile AgHBs pozitive, are semnificaţia unui marker al infectivităţii şi transmisibilităţii hepatitei B. Persistenţa antigenului *e* sugerează evoluţia către hepatită cronică.

Prezenţa anticorpilor anti-*e* ar semnifica o eventuală stare de protecţie, serurile cu anticorpi anti-*e* nefiind infecţioase sau avînd o infectivitate mai redusă, deşi în unele cazuri aceşti anticorpi au fost evidenţiaţi în infecţii persistente.

Prezenţa ADN-polimerazei este considerată ca un marker specific pentru particula Dane.

Reacţia de fixare a complementului este pozitivă numai cînd anticorpii respectivi sînt în concentraţii suficient de mari.

Transmiterea experimentală la cimpanzei este o metodă limitată la cercetare.

Experţii O.M.S. au propus un program de viitor pentru diagnosticul optim virusologic al hepatitei B, constînd din următoarele teste : AgHBs, anticorpii anti-AgHBc şi IgM specifice.

Pentru *hepatita acută non A-non B*, actualmente sînt posibilităţi foarte reduse de diagnostic specific. Numai în scop de cercetare, se pot utiliza :

— vizualizarea unor particule de 20—27 nm, în filtratul de fragment hepatic, obţinut prin puncţie-biopsie, prin imunomicroscopie electronică ;

— posibila obţinere a antigenului specific C, care ar permite efectuarea unor reacţii serologice ;

— transmiterea experimentală a bolii la cimpanzei şi marmoset.

Practic, actualmente, diagnosticul de hepatită non A-non B se face prin excluderea celorlalte posibile etiologii, în primul rînd a etiologiei virale B, şi mai ales cînd hepatita este posttransfuzională.

Alte metode. În cazuri rare, în diagnosticul pozitiv al hepatitei acute virale, se recurge la examenul microscopic al ficatului prin studiul fragmentului obţinut prin *puncţie-biopsie*.

8.8.8.2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diferenţierea hepatitei acute virale de alte infecţii sau de alte boli hepatice este adesea dificilă, mai ales la copilul mic. Erorile, la prima apreciere clinică, apar în 25—30% din cazuri. Chiar după efectuarea unor teste de laborator persistă un risc de erori de 10—15%.

8.8.8.2.1. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL IN PERIOADA PREICTERICĂ

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele :

— *Gastrita acută, gastroduodenita, toxiinfecţiile alimentare, diskineziile biliare* (la fetiţele mai mari).

— *Abdomenul dureros*, de cauze diverse : *lambliază, verminoză intestinală, limfadenită mezenterică* (febră), *apendicita acută* (o anumită localizare a durerilor, leucocitoză, V.S.H. crescut), *pancreatita acută* (excepţională la copil).

— *Gripa* şi alte *viroze respiratorii* pretează la confuzii, în cazul hepatitelor cu debut pseudogripal. Uneori, prezenţa unei febre de lungă durată, în perioada preicterică necesită diferenţierea de *alte boli febrile*.

— *Reumatismul articular acut* (V.S.H. foarte crescut, leucocitoză, febră) intră în discuţie, cînd debutul hepatitei a fost pseudoreumatismal.

— *Erupţiile urticariene* şi *purpura reumatoidă*, cu alte etiologii, intră în discuţie cînd apar în perioada preicterică a hepatitei.

— *Nevroza astenică* şi *sindromul neurasteniform al şcolarului* pretează la confuzii, în cazurile de hepatită cu astenie marcată.

8.8.8.2.2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎN PERIOADA ICTERICĂ

Icterul din hepatita acută virală, în primul rînd, trebuie diferenţiat *de falsele ictere* (culoarea galben „pai" din cancerul avansat ; culoarea galbenă „ca ceara" din anemia pernicioasă ; culoarea galbenă a palmelor şi plantelor din carotinemie ; culoarea galbenă dată de mepacrină sau de acidul picric).

Icterul trebuie apoi diferenţiat de cele 3 mari categorii de icter : *icterele hepatice, icterele posthepatice* şi *icterele prehepatice*.

Icterele hepatice. *Hepatite virale cu alte virusuri:*

— *Hepatita* (icterică sau anicterică) *din mononucleoza infecțioasă* se deosebește prin febra prelungită, angina pseudomembranoasă, adenopatii generalizate, splenomegalie marcată, leucocitoză, cu limfomononucleoză (monocite „atipice“, „virocite“), deși TGP poate atinge valori mari (100—500 U.I.). În cazuri foarte rare, este nevoie să se apeleze pentru diferențiere și la testul Paul-Bunnel sau la evidențierea anticorpilor anti-virus Epstein-Barr.

— *Hepatita din citomegalie* survine mai ales la copii mici, nou-născuți și sugari, uneori și la copii mai mari imunodepresați. Pe lingă hepatosplenomegalie, icter intens și precoce, prezintă febră, tablou hematologic mononucleozic (testul Paul-Bunnel negativ), sindrom citolitic și colestatic hepatic. Citomegalia se confirmă prin serodiagnostic și evidențierea în sedimentul urinar de celule mari cu incluzii „în ochi de bufniță“.

— *Hepatita herpetică* din herpesul generalizat al nou-născutului și din infecția herpetică genitală apare excepțional la copilul mare și la adult cu stare de rezistență scăzută (arsuri întinse, corticoterapie prelungită). Virusul herpetic poate fi izolat din ficat.

— *Hepatita din febra galbenă* în zonele tropicale (în care există această boală).

— *Hepatita cu virus Coxsackie B* este excepțională. Poate să apară în infecția generalizată cu Coxsackie la nou-născut. S-a semnalat hepatita cu virus Coxsackie B_2 la copil de 8 ani și cu tipurile B_2 și B_5 la adult.

— *Hepatita din rubeola congenitală* este excepțională.

Hepatite bacteriene (cu sau fără icter):

— *Hepatita din salmonelozele sistemice* (septicemia cu Salmonella cholerae suis, febra tifoidă). Pe lîngă icter, sînt prezente febră prelungită, frisoane, stare toxică, splenomegalie.

— *Hepatita din septicemii* cu coci piogeni sau cu bacili gram-negativi sau cu anaerobi (tablou clinic general grav de septicemie cu hemoculturi pozitive).

— *Pneumoniile bacteriene* severe, toxice se însoțesc adesea de icter (procesul pulmonar clinic și radiologic, leucocitoză).

— *Apendicita acută* se poate însoți de icter toxic (leucocitoză, febră, durere în punctul apendicului).

— *Tuberculoza generalizată* (miliară) se poate însoți de hepatită granulomatoasă cu icter (puncția-biopsie hepatică, examene radiologice pulmonare etc.).

— *Hepatita bruceloasă* (foarte rară la copil) și *hepatita din sarcoidoză* sînt de tip granulomatos.

— *Leptospiroza,* mai ales forma icterică, poate fi confundată cu hepatita virală (date epidemiologice, afectare renală, V.S.H. foarte crescut, leucocitoză, TGP normal etc.).

— *Febra recurentă,* de obicei cu icter, se diferențiază ușor (epidemie, evidențierea spirochetelor în frotiuri de sînge).

— *Sifilisul secundar* se poate însoți de icter (reacții serologice pozitive pentru lues).

— *Hepatitele „satelite“*, din infecțiile bacteriene ale căilor biliare (angiocolite, colecistite), evoluează cu febră, frisoane, insuficiență renală (angiocolită icterigenă și uremigenă), cu transaminaze moderat crescute.

— *Supurațiile hepatice* prezintă un tablou sever de infecție bacteriană, dureri.

Parazitozele hepatice se însoțesc adesea de icter.

— *Giardioza* căilor biliare este frecventă la copil, putînd provoca tabloul unei suferințe hepatice cu subicter. Examenul coproparazitologic evidențiază chisturi de Giardia.

— *Malaria*, în special cu Pl. falciparum, se poate însoți de icter. Coma malarică poate simula o comă hepatică. Anamneza, febra, accesele sistematizate, evidențierea parazitului în sînge precizează diagnosticul.

— *Toxoplasmoza* dobîndită poate prezenta hepatomegalie cu icter (evidențierea toxoplasmozei, examenele serologice).

— *Amibiaza hepatică* (difuză sau abces hepatic) trebuie avută în vedere la persoanele sosite din zone tropicale.

— *Hidatidoza hepatică* (chistul hidatic) sau *echinococoza hepatică*, eventual suprainfectată bacterian, poate prezenta episoade icterice, simulînd hepatita virală (palparea formațiunii rotunde hepatice, eozinofilia, reacția Cassoni, scintigrama).

— *Strongiloidoza*, în infestările intense, poate prezenta icter.

Hepatitele toxice survin rar la copil și numai accidental, în intoxicațiile masive.

— *Hepatita prin intoxicație alcoolică* progresivă, cronică, este excepțională la copil. Există posibilitatea intoxicației alcoolice prin absorbție prin piele și inhalație de vapori, cu ocazia împachetărilor în alcool, țuică, a aplicațiilor de comprese abdominale alcoolizate la copilul mic.

— *Intoxicația saturnină* este cu totul excepțională la copil (anamneză, teste de laborator).

Icterele medicamentoase, frecvente la copil, sînt produse prin mecanism toxic sau alergic. Aceste ictere pot simula tabloul de hepatită virală sau de icter mecanic (icter colestatic) ; unele medicamente acționează mixt (colestatic și citotoxic). Medicamentele cele mai des implicate sînt :

— *fenotiazine* (clorpromazina etc.) ;

— *anabolizante de sinteză* (metiltestosteron, noretandrolon etc.) ;

— *antitiroidiene* (tiouracil etc.) ;

— *antidiabetice* (sulfamide antidiabetice) ;

— *unele antibiotice* (rifampicina, tetraciclina) ; s-a descris recent, după cloramfenicol intravenos, la copil, sindromul hepatită-pancitopenie, cu TGP și lacticdehidrogenaza crescute ;

— *unele chimioterapice* (izoniazida, mai ales în asociere cu rifampicina, etionamida etc.) ;

— *antimetaboliți* (6-mercaptopurina, colchicina) ;

— *alte medicamente* (fenilbutazona, hidantoina, oxifenisatina, metotrexat) ;

— *anestezice* (halotan, care poate produce uneori un icter grav, cu tablou de hepatită fulminantă).

Anamneza, eozinofilia, TGP cu valori normale sau ușor crescute, fosfataza alcalină net crescută (în colestază) asigură diagnosticul de icter medicamentos.

Icterele mecanice *(subhepatice, posthepatice).* După cauza obstructivă, acestea pot fi :

— icter prin *anomalii ale căilor biliare* la nou-născuți (stenoză, atrezie, agenezie, dilatație chistică) ;

— icter prin *tromboza venei suprahepatice* (sindromul Budd-Chiari) ;

— icter prin *litiază biliară ;*

— icter prin *obstrucția căilor biliare* prin ascarizi ;

— icter prin *neoplasm* hepatic sau al căilor biliare ;

— icter prin *hipertrofia ganglionilor* din hilul hepatic (tuberculoză, Hodgkin) ;

— icter prin *coledocită* (foarte rar) ;

— icter prin *bride* postoperatorii.

Ictere prehepatice (hemoliză sau alte cauze de hiperbilirubinemie).

Crizele de hemoliză provoacă anemii sau ictere hemolitice, care pot fi :

— *ictere hemolitice congenitale* (icterul intermitent Gilbert, icterul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor) ;

— *ictere hemolitice prin enzimopatii eritrocitare ;*

— *ictere hemolitice prin factori infecțioși* (virusuri, bacterii) ;

— *ictere hemolitice prin factori toxici* (toxine vegetale), *chimici* (plumb, benzol) sau *imunologici* (crioglobuline, anticorpi posttransfuzionali).

La copilul mic, pot fi și alte mecanisme :

— *defecte metabolice* (tezaurismoze : boala Gaucher, Niemann-Pick și altele) ;

— *deficite enzimatice* (galactozemia, tirozinemia, intoleranța la fructoză, boala Wilson și hemocromatoza).

8.8.8.2.3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL LA NOU-NĂSCUT ȘI LA SUGAR

Hepatita acută virală la nou-născut și la sugar trebuie diferențiată de următoarele categorii de ictere și entități clinice :

Ictere hepatocelulare *(cu hiperbilirubinemie directă),* prin *hepatite infecțioase* (congenitale, perinatale, neonatale) :

— *Hepatite virale cu alte virusuri* (vezi și subcap. *8.8.8.2.2.)* : *hepatita din citomegalie* (evoluție aproape constant și rapid fatală) ; *hepatita herpetică,* congenitală și perinatală, cu exitus în cîteva zile (febră, erupție eritematoveziculoasă generalizată, icter, hepatomegalie, sindrom hemoragic și uneori meningoencefalită ; existența herpesului la mamă, izolarea virusului) ; *hepatita din varicela congenitală* (leziuni cutanate, prezența virusului în ficat) ; *hepatita cu virusuri Coxsackie B,* congenitală sau perinatală (în cadrul unui sindrom encefalo-hepato-miocardic grav ; izolarea virusului, teste serologice) ; *hepatita rubeolică* din rubeola congenitală (hepatomegalie și icter ; cataractă, surditate, malformații cardiace ; izolarea virusului și reacții serologice).

— *Hepatite bacteriene:* hepatita din *septicemii* (la nou-născut, punctul de plecare este plaga ombilicală); hepatita din *tuberculoza genitală,* transmisă transplacentar (mama cu tuberculoză evolutivă în cursul sarcinii; nou-născutul cu sindrom infecţios, hepatosplenomegalie, icter; evoluţie severă fulminantă; radiografia pulmonară evidenţiază granulia); hepatita din *listerioza congenitală,* la nou-născutul infectat, în cursul vieţii intrauterine sau în timpul travaliului (mama bolnavă sau purtătoare de Listeria monocytogenes; septicemie, în care este afectat şi ficatul, care prezintă granuloame şi abcese; evoluţie rapidă spre exitus; izolarea listeriei din lichidul amniotic, din sînge, urină, organe, la nou-născut); hepatita sifilitică din *sifilisul congenital* (coexistă cu sifilide cutaneomucoase, osteocondrită, coriză; în forma benignă, icterul este mediu; în forma severă, icterul este intens, hemoragii cutaneomucoase, convulsii, evoluţie rapidă şi aproape de regulă fatală; anamneza, examene serologice la nou-născut şi la părinţi).

Hepatita din parazitoze:

Hepatita din *toxoplasmoza congenitală* în cadrul bolii generalizate (microcefalie, retinocoroidită, convulsii, meningoencefalită, icter, hepatomegalie; izolarea parazitului din L.C.R., sînge, lichid de ascită, reacţii serologice; boala este gravă, de obicei incompatibilă cu viaţa).

Hepatita neonatală cu celule gigante sau mai corect *sindromul hepatitei neonatale,* cu profil etiologic multiplu: *virusuri* (citomegalic, herpetic, varicelo-zosterian, rubeolic, Coxsackie B şi virusul hepatitic B), *bacterii* (Listeria monocytogenes, Treponema pallidum), *paraziţi* (Toxoplasma gondii).

Sindromul hepatitei neonatale se poate asocia cu unele *boli de metabolism* şi anume:

— prin anomalii ale metabolismului glucidelor (galactozemia congenitală, intoleranţa ereditară la fructoză);

— prin anomalii ale metabolismului proteinelor (tirozinemia, fibroza chistică de pancreas sau mucoviscidoza, deficienţa în alfa$_1$-antitripsină);

— prin anomalii ale metabolismului lipidic (boala Niemann-Pick, boala de tezaurizare neuroviscerală cu oftalmoplegie, boala Gaucher, boala Weltman);

— prin anomalii ale metabolismului pigmenţilor şi acizilor biliari (sindromul Dubin-Johnson, acidemia trihidroxicoprostatică, cu niveluri serice foarte scăzute ale acidului colic);

— prin anomalii endocrine (hipopituitarism, hipotiroidism);

— prin alte anomalii (sindromul Zellweger, steatoza hepatică neonatală familială).

Alte cauze de hepatită neonatală: anomalii cromozomiale (trisomia 13, 18, 21), stări posthemolitice (colestaza posthemolitică marcată în boala hemolitică a nou-născutului), cauze toxice sau deficienţe nutriţionale, sindroame familiale multiple, necroza neonatală acută, cauze neprecizate încă (hepatite neonatale idiopatice, după V. Popescu).

Toate noxele, care determină hepatita neonatală, duc la formarea de celule gigante şi proliferarea celulelor biliare.

Sindromul de hepatită neonatală prezintă clinic icter cu aspect obstructiv, cu debut în primele 4 săptămîni de viaţă extrauterină, mai rar la 5—12 săptămîni de viață, cu hipercromie urinară și scaune acolice, hepatomegalie, splenomegalie (50%). Hiperbilirubinemia este mixtă, predominînd cea conjugată, pigmenții și sărurile biliare sînt prezente în urină, testele de citoliză hepatică sînt crescute de 2—6 ori față de normal, fosfataza alcalină este crescută, timpul de protrombină mărit, albumina serică scăzută, frecvent anemie cu caracter hemolitic. Diagnosticul se precizează histologic (colestază, transformarea gigantocelulară a hepatocitelor cu prezența de celule cu diametru pînă la 400 μm, cu 10—40 de nuclei, proliferarea canaliculelor biliare intrahepatice).

Sindromul hepatitei neonatale prezintă o mortalitate mare (25% decedează în primul an de viață) și o proporție mare de cronicizare (50% evoluează spre hepatită cronică și ciroză).

Ictere prin boli hepatice ereditare: galactozemia (deficit de galactotransferază), *intoleranța ereditară la fructoză, hipertirozemia* (blocarea activității tirointransaminazei), *deficiența în alfa-1-antitripsină, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, colestaza intrahepatică familială* (boala Byler).

Ictere prin obstrucție extrahepatică. Acestea realizează la nou-născut un tablou de icter mecanic, care apare din primele săptămîni de viață și crește progresiv ajungînd la o nuanță verzuie. Peste 90% din cazuri, la nou-născut, sînt determinate de *atrezia congenitală a căilor biliare.*

Sindromul de bilă groasă este un icter pseudoobstructiv, determinat de prezența unui dop biliar intracanalicular, care se poate forma în cursul bolii hemolitice perinatale, în cursul icterului prin deficit enzimatic sau după o hepatită, evoluția fiind în funcție de cauza care l-a determinat.

Chistul de coledoc este o cauză rară de icter obstructiv intermitent.

Ictere cu hiperbilirubinemie indirectă. *Ictere prin imaturitatea celulei hepatice: icterul fiziologic*, deficiența ereditară de *glicuroniltransferază* (boala Crigler-Najjar), *boala Gilbert* (icterul intermitent Gilbert, colemia simplă familială), *icterul prin lapte de mamă* (cînd laptele matern conține 3-alfa-20-beta-diol, inhibă glicuroniltransferaza hepatică), *icterul asociat obstrucției intestinale* (în partea proximală a intestinului subțire sau în stenoza pilorică), *hipertiroidismul congenital.*

Ictere prin hemoliză crescută: anemii hemolitice ereditare enzimatice (icterul prin deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenaza eritrocitară; sferocitoza familială sau icterul hemolitic familial sau boala Minkovski-Chauffard); *ictere hemolitice de origine infecțioasă* (septicemii neonatale cu streptococ, Clostridium perfringens, stafilococ, colibacil; în tuberculoza congenitală, sifilis, malarie); *ictere hemolitice prin izoimunizare* (incompatibilitatea în sistemul Rh este dominanta patogenică), manifestarea cea mai frecventă este *icterul hemolitic grav al nou-născutului.*

8.8.8.2.4. PROBLEME SPECIALE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al hepatitei acute virale în perioada peri- și postnatală este extrem de dificil și complex, prezentînd numeroase particularități, legate atît de răspunsul nediferențiat al ficatului la injurii, la această vîrstă, cît şi de marea varietate etiopatogenică a afectării hepatice.

Hepatita acută virală survenită peste o hepatită cronică sau ciroză preexistentă constituie o situaţie întîlnită în practică. Diagnosticul de hepatită acută virală pe acest fond se poate susţine prin :

— date epidemiologice (transfuzii de sînge sau de plasmă cu 2—6 luni înainte, sau evidenţa unei surse cunoscute de infecţie parenterală sau orală) ;

— date de laborator : valori înalte ale TGP şi TGO, de 1 000—2 000 U.I. (inversarea raportului TGO/TGP sub 1, după De Rittis) pledează pentru hepatita virală acută ; valori moderat crescute, 100—300 U.I., mai înalte pentru TGO decît pentru TGP, pledează pentru o hepatită cronică ; valori normale sau uşor crescute, de 2—6 ori faţă de normal, pentru ambele transaminaze, dar mai ales pentru TGO pledează pentru ciroza hepatică (după M. Voiculescu, V. Popescu) ;

— aspecte histopatologice tipice pentru hepatita acută virală, în stadiul iniţial al bolii (ulterior devin discutabile) constituie criteriul cel mai sigur ;

— criterii ajutătoare de laborator : V.S.H. normală sau scăzută, prezenţa virocitelor în leucogramă, creşterea IgM la valori înalte pledează pentru o hepatită A. în hepatita cronică şi ciroză fiind crescute IgG.

Diferenţierea dintre hepatita acută virală şi hepatita cronică. În practică. există riscul de a se considera drept hepatită acută virală o hepatită cronică (pînă atunci clinic latentă) sau o hepatită cronică agresivă în puseu activ. În aceste cazuri, în afară de testele biochimice repetate, puncţia-biopsie hepatică clarifică diagnosticul.

Diagnosticul diferenţial în forma colestatică a hepatitei acute virale este dificil. Pentru diferenţierea de icterul prin colestază extrahepatică, pe lîngă datele furnizate de istoric, examenul clinic, datele biochimice, imunogramă şi explorările paraclinice, se poate recurge la testul administrării de corticoizi, timp de 5 zile, şi anume prednison, 1 mg/kilocorp/zi. În hepatita virală colestatică, bilirubinemia scade cu peste 60% după test, în timp ce în colestaza extrahepatică (icter mecanic) nu scade sau scade foarte puţin.

Diagnosticul diferenţial al hepatitei acute virale la gravide se suprapune cu diagnosticul diferenţial al icterului în sarcină. Incidenţa icterului în sarcină este de 1 caz la 1 500—3 000 de sarcini. Deoarece hepatita acută virală poate fi implicată în patologia antenatală, peri- şi postnatală a nou-născutului şi sugarului, problema prezintă interes şi pentru pediatrie. În cursul sarcinii, pot să apară *ictere care ţin de sarcină* (icter de graviditate) şi *ictere prin factori externi infecţioşi sau toxici* (icter în graviditate).

Din prima categorie fac parte :

— *Icterul colestatic gravidic* sau *icterul gravidic recidivant.* Apare în a doua jumătate a sarcinii. Icterul nu este prea accentuat, dar *pruritul este intens.* Transaminazele sînt normale sau puţin crescute, fosfataza alcalină este crescută, V.S.H. crescută. Puncţia-biopsie hepatică arată colestază centrolobulară. Prognosticul este bun pentru mamă, icterul cedînd complet după delivrare, dar este mai puțin bun pentru copil, în cazul unei nașteri premature.

— *Steatoza hepatică acută gravidică* (tip Sheehan) apare rar, dar este foarte gravă, cu tablou de hepatită fulminantă. Survine în ultimul trimestru al sarcinii. Icterul se accentuează rapid, cu semne de mare insuficiență hepatică, oligurie, anurie, uremie și naștere prematură. Decesul survine în 3—4 zile, supraviețuirea fiind excepțională, dacă se face cezariană precoce.

— *Icterul din disgravidii* apare foarte rar, la începutul sarcinii în disgravidia precoce. În disgravidia tardivă (eclampsie), s-au descris cazuri de icter cu evoluție severă.

Din a doua categorie, fac parte :

— *Hepatita acută virală.*

— *Icterul grav prin tetraciclină.* Apare la 3—5 zile după instituirea terapiei cu tetraciclină, pe cale intravenoasă, în doze mari. Se însoțește de insuficiență renală și uneori de pancreatită. Testele de citoliză sînt mult crescute. Evoluția este letală, în 1—2 săptămîni.

— *Icterele determinate de diverse infecții, icterele toxice* și *icterele medicamentoase*, în cursul sarcinii, sînt eventualități posibile, dar mai rare.

8.8.9. PROGNOSTIC

În general, prognosticul hepatitei acute virale este întotdeauna rezervat, fiind în funcție de o serie de factori.

Vîrsta. Prognosticul este îndeosebi rezervat la extremele de vîrstă : sugari și bătrîni.

Factori agravanți : hipertiroidismul, luesul, diabetul, afecțiuni gastrointestinale cronice, lambliaza, alcoolismul, leziunile hepatice anterioare, infecțioase sau cronice. Prezența acestora înrăutățește prognosticul.

Activitatea (fizică și intelectuală) *intensă* a școlarilor și tinerilor, în timpul bolii, agravează prognosticul imediat, ca și expunerea la acțiunea unor toxice.

Un *prognostic imediat sever,* în perioada acută a bolii, este sugerat de : accentuarea fenomenelor digestive, apariția sau accentuarea fenomenelor nervoase, icterul intens și persistent, micșorarea progresivă sau rapidă a ficatului, febră ridicată, prezența sindromului hemoragic, scăderea accentuată a concentrației de protrombină.

Prognosticul este diferit după *tipul de hepatită acută virală.* Astfel, prognosticul în hepatita acută virală de tip A este excelent, vindecarea fiind regula, fără risc de cronicizare sau trecere în stare de purtător cronic. Forma fulminantă în hepatita A este excepțională, după unii autori chiar improbabilă, letalitatea fiind foarte mică (0,1—0,2%).

Prognosticul imediat și la distanță, în hepatita virală de tip B, este rezervat. Vindecarea completă se produce în 80—85% din cazuri, uneori după o evoluție prelungită, iar restul de 10—15% din bolnavi evoluează spre cronicizare (hepatită cronică, ciroză) sau spre exitus. Mortalitatea este de 1—3%. Formele fulminante și subfulminante sînt apanajul tipului B de hepatită și probabil și a tipului non A-non B.

Prognosticul este rezervat și în hepatita de tip C. Unii estimează că aprox. 50% din bolnavii cu hepatită non A-non B posttransfuzională fac o formă cronică a bolii, de tip ondulant, dar în decurs de cîțiva ani, boala tinde să diminueze și numai 10% din cazurile cronice evoluează spre ciroză.

8.8.10. TRATAMENT

Încă nu există un tratament specific al hepatitelor virale.

Obiectivele principale ale tratamentului sînt :

— scurtarea evoluției bolii ;

— prevenirea evoluției spre insuficiență hepatică fulminantă și subfulminantă, prin necroză hepatică supraacută sau subacută ;

— prevenirea complicațiilor imediate ;

— prevenirea trecerii în hepatită cronică și ciroză ;

— vindecarea deplină, cu refacerea capacității funcționale integrale a ficatului, cu siguranța unei evoluții ulterioare normale a copilului fost bolnav de hepatită.

8.8.10.1. PRINCIPII GENERALE

— *Diferențierea* și *individualizarea tratamentului* trebuie să se facă pentru fiecare bolnav, în funcție de tipul de hepatită, de forma clinică și de antecedentele nutriționale și hepatice ale acestuia. Se va ține seama, în primul rînd, de existența unei tendințe spontane de vindecare naturală, ceea ce în hepatita A este regula, în astfel de cazuri, tratamentul constînd din măsurile cele mai simple (repaus, dietă, cîteva vitamine). Aceasta nu înseamnă însă negarea rolului tuturor factorilor terapeutici, chiar și pentru formele ușoare de hepatită. Ar fi o mare eroare extinderea unor astfel de măsuri terapeutice simple la toate cazurile de hepatită virală, dintre care unele sînt potențial severe.

— *Orice caz de hepatită acută virală trebuie considerat,* din faza de instalare a bolii, ca avînd *un potențial sever* și observat cu multă atenție și prudență, pînă se stabilește forma clinică *. Aceste considerente impun o conduită atentă în primele 2—3 săptămîni, examen clinic de 2 ori pe zi, teste de laborator repetate, în special testele de citoliză și timpul și concentrația de protrombină, pentru diagnosticul cît mai precoce al unei necroze acute hepatice.

— *Spitalizarea este necesară* sau cel puțin preferabilă pentru toate cazurile de hepatită acută virală, întrucît asigură un control riguros zilnic, permite evaluarea și precizarea formei clinice, oferă posibilitatea de a declanșa o terapeutică intensivă la nevoie, educă și deprinde pe bolnav și pe mama însoțitoare, în cazul copilului mic, cu disciplina de viață, repausul și dieta necesare vindecării, realizează izolarea copilului bolnav, pe o perioadă, în care mai este încă contagios, ca și separarea după tipul de hepatită. Pentru izolarea hepatitei A, sînt suficiente 2 săptămîni, pentru maximum de siguranță 3 săptămîni de la începutul bolii, sau 10—14 zile de la apariţia icterului. Perioada de izolare în hepatita B este de 30—40 de zile, corespunzător duratei antigenemiei uzuale.

---

* „Icterul se știe cum începe, nu însă și cum se termină", spuneau vechii clinicieni.

— *Tratamentul trebuie instituit cît mai precoce.*

— *Toate măsurile terapeutice trebuie să vizeze următoarele obiective :* protejarea ficatului de solicitări funcţionale mari şi de noxe hepatice supraadăugate, sprijinirea regenerării celulelor hepatice, corectarea reacţiilor inflamatorii intense, a icterului intens şi a altor dezechilibre funcţionale.

— *Supravegherea fostului bolnav de hepatită,* mai atentă a copilului mic, prin control clinic şi de laborator, trebuie să dureze 1 an, în hepatita fără AgHBs, şi 2 ani, în hepatita B şi în cea posttransfuzională (non A-non B).

— Pentru toate formele clinice de hepatită virală acută, *repausul* şi *dieta* reprezintă condiţii comune.

8.8.10.2. REPAUSUL ŞI DIETA

Repausul. Un mijloc esenţial în terapia hepatitei acute virale, mai ales în perioada de instalare a bolii, obligatoriu şi util în toată perioada activă a acesteia, îl constituie *repausul complet la pat* (fizic şi, la şcolari, şi intelectual). Repausul poate proteja de o evoluţie dificilă, prelungită, de recăderi şi agravări. Valoarea repausului, în poziţie clinostatică este demonstrată şi de faptul că, în această poziţie, fluxul sanguin hepatic creşte cu 40—50$^0/_0$, faţă de poziţia în picioare.

Repausul la pat trebuie să fie cît mai strict respectat (ceea ce este mai dificil la copil), în primele 2—3 săptămîni de boală, cît timp astenia şi oboseala persistă, ficatul este mărit de volum şi consistenţă, icterul este prezent (bilirubinemia peste 1,5—2 mg$^0/_0$), iar testele de citoliză pozitive. Durata repausului se extinde, în funcţie de amendarea simptomatologiei clinice şi revenirea la normal a testelor biochimice. Această durată trebuie apreciată pentru fiecare caz în parte. Condiţia respectării repausului este valabilă în orice caz de hepatită, întrucît este imposibil de prevăzut la începutul bolii, care va fi evoluţia ulterioară.

La externare, se recomandă un repaus relativ la domiciliu, pe o durată cel puţin dublă, faţă de perioada acută a bolii. Reînceperea plimbărilor în aer liber, reluarea jocului, a deplasărilor la grădiniţă şi a activităţilor în cadrul acesteia, reluarea activităţii fizice şi a efortului şcolar, se fac progresiv, treptat. Durata şi intensitatea jocului copiilor preşcolari trebuie supravegheate şi dozate, pentru a se evita să se ajungă la starea de oboseală. Totuşi, mulţi hepatologi afirmă că, în formele uşoare şi comune, la copii şi tineri, durata perioadei de repaus poate fi scurtată. De altfel, la aceştia predomină net hepatita A, în care reluarea progresivă a activităţii se poate face mai repede. În hepatita B, se impune mai multă prudenţă, în această direcţie, ca şi la copiii cu antecedente patologice încărcate, cu anumite tare sau asocieri morbide. În formele prelungite, repausul se extinde în mod corespunzător.

Dieta. Se recomandă, astăzi, copiilor bolnavi de hepatită o dietă echilibrată în toţi factorii nutritivi. La aceasta, s-a ajuns după mari fluctuaţii, în timp, de la diete foarte restrictive („de mizerie"), la cele excesive (hiperglucidice sau hiperprotidice), nu lipsite de rezultate nocive, îndeosebi pentru copil.

Dieta trebuie considerată ca făcînd parte integrantă din actul terapeutic. Ea ajută vindecarea şi, pentru aceasta, trebuie să se adapteze judicios la stadiul bolii şi la toleranţa digestivă a copilului bolnav. Dieta trebuie să cuprindă alimente, care solicită la minimum funcţiile hepatice, prin produsele rezultate din metabolismul intermediar ; în acelaşi timp, trebuie să conţină o cantitate suficientă de glucide, pentru menţinerea unui conţinut optim în glicogen hepatic şi să ofere un aport corespunzător de aminoacizi, necesar regenerării celulare. Dieta trebuie să fie variată şi plăcută bolnavului, stabilită atît pe baza principiilor generale, cît şi pe baza unor criterii individuale, la copiii mai mari, ţinîndu-se seama — în anumite limite — şi de preferinţele individuale sau de obiceiurile anterioare.

Regimul alimentar trebuie să fie, pe cît posibil, *normocaloric* vîrstei respective. Raţia energetică trebuie să se apropie de limitele inferioare (70—50—30 calorii/kilocorp/zi), în raport cu vîrsta, de la sugar la copilul mare, în perioada de instalare a bolii, cînd inapetenţa este importantă ; ea revine către valori medii şi normale vîrstei şi greutăţii, în perioada de stare şi în convalescenţă, putînd ajunge la 1 800—2 000 de calorii şi peste, la copilul mare, raţie calorică rezultată dintr-o dietă echilibrată în factori nutritivi.

Hidrocarbonatele din dietă trebuie să furnizeze 60—70% din calorii, ceea ce se realizează printr-o raţie medie de 10 g/kilocorp/zi de glucide, indispensabile pentru asigurarea nevoilor energetice ale celulelor hepatice şi ale întregului organism, ca şi pentru asigurarea depozitului de glicogen hepatic. Hidrocarbonatele se asigură, în mod obişnuit, pe cale digestivă ; numai în formele severe, cu intoleranţă digestivă, cu reducerea aportului zilnic de calorii, uneori pînă la jumătate din necesarul vîrstei respective, se recurge la administrarea intravenoasă de soluţii de glucoză 10% şi 5%, în cantităţi variabile cu vîrsta copilului bolnav (750—1 000—1 500 ml/24 ore). Trebuie evitat excesul de glucide, care provoacă o supraîncărcare a ficatului, cu transformarea glicogenului în grăsimi şi poate favoriza dezvoltarea unui diabet, prin suprasolicitarea pancreasului (afectat în cursul hepatitei), la copiii cu fragilitate funcţională pancreatică şi probabil cu un anumit HLA.

Proteinele, în formele medii de hepatită, trebuie să asigure, de asemenea, un aport minim de 1,5—2 g/kilocorp/zi, cu atît mai necesar organismului în creştere al copilului.

Lipidele. Actualmente, este combătută concepţia învechită, privitoare la îndepărtarea totală şi prelungită a lipidelor din alimentaţia bolnavilor de hepatită. O restricţie de lipide trebuie să existe numai în perioada incipientă a hepatitei, cu intoleranţă digestivă. Imediat ce apetitul a revenit şi bila se scurge din nou în intestin (recoltarea scaunului), introducerea de grăsimi uşoare, în cantitate medie de 1 g/kilocorp/zi, este bine venită, prezentînd următoarele avantaje : valoare calorică mare, aport de acizi grași nesaturați și de vitamine liposolubile (A, D, E, K), contribuție la diversificarea și savoarea dietei.

Lichidele trebuie asigurate în cantitate suficientă, în funcție de greutatea copilului și vîrstă, de 100—150 ml/kilocorp/zi, la sugar și copilul mic, de 30—40 ml/kilocorp/zi, la copilul mare, și de 1,5—2 l/zi, la adult. În perioada de stare și de convalescență, aportul de lichide se lasă ad libitum.

Clorura de sodiu trebuie să existe în cantitatea normală din alimente. Suprimarea completă și îndelungată a clorurei de sodiu din alimentația bolnavului de hepatită constituie o eroare. Interdicția sării nu este justificată în nici un caz în forma comună de hepatită, unde nu se constată nici o retenție hidrosalină.

În raport cu stadiul bolii, în perioada preicterică, cînd inapetența este accentuată, iar toleranța gastrică mult scăzută, regimul alimentar constă dintr-o hrană ușor digerabilă și absorbabilă, de preferință sub formă lichidă, conținînd : sucuri naturale (proaspete) de fructe, în special citrice, ceaiuri, zeamă de compot, sirop de casă cu sifon, supe de zarzavat, lapte și iaurt. De îndată ce toleranța gastrică se restabilește, se adaugă : brînză de vaci, făinoase, crudități (adaptat după vîrstă). Aportul de proteine trebuie asigurat, mai ales prin proteinele animale, care conțin aminoacizi esențiali : lapte de vacă și derivate, iaurt și caș dulce. În a doua perioadă a bolii, cînd icterul a intrat în declin, se adaugă carne de pasăre, de vită ori de pește slab, pregătită sub formă de rasol sau friptură. Sînt permise, de asemenea, grăsimile proaspete, în cantitatea corespunzătoare vîrstei și greutății copilului (aprox. 1 g/kilocorp/zi), sub formă de : frișcă, smîntînă, unt, ulei de porumb, de măsline sau de floarea soarelui.

În concluzie, după ce toleranța digestivă s-a restabilit, regimul alimentar, echilibrat în principii nutritive, se îmbogățește treptat, cantitativ și ca varietate, spre o normalizare terapeutică cît mai rapidă. Prelungirea unei diete restrictive este nu numai inutilă, dar și nocivă pentru bolnavul și convalescentul de hepatită.

8.8.10.3. MĂSURI IGIENICE ȘI FIZIOTERAPICE SIMPLE

Aplicațiile umede cu apă călduță pe regiunea hepatică favorizează circulația hepatică, suprimă reflexele sau spasmele dureroase din partea căilor biliare, calmează durerea provocată de destinderea capsulei Glisson, prin mărirea de volum a ficatului. Sînt contraindicate, la copil, aplicarea de comprese abdominale cu apă alcoolizată.

Asigurarea tranzitului intestinal normal este importantă și se realizează, după caz, prin regim cu fructe, miere de albine (una sau cîteva lingurițe dimineața pe stomacul gol), ceaiuri laxative, supozitoare cu glicerină, clisme evacuatoare, lactoză. La copiii mari, se poate da 1 linguriță dintr-un amestec în părți egale de magnezie usta + lactoză.

Meteorismul abdominal și *flatulența* se combat prin dietă adecvată, comprese abdominale, preparate cu enzime digestive (*Triferment,* Nutrizim, Mexase, Festal, la copiii mai mari). La sugar și copilul mic, există preparate speciale pentru administrarea la această vîrstă (Pancreoton, fermenți pancreatici pulvis pentru sugari).

8.8.10.4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Nu există încă un tratament etiologic, neexistînd nici un medicament sigur virulicid. De asemenea, nici unul din medicamentele, așa-zise „hepatotrope“, nu au demonstrat vreun efect evident asupra evoluției bolii.

În consecință, rolul terapeutic al medicamentelor în hepatita acută virală este modest, administrarea lor fiind circumscrisă la anumite forme severe sau prelungite de hepatită, la copiii cu carențe nutriționale, vitaminice, proteice, în factori lipotropi, sau acolo unde corectarea unor simptome sau ale unor situații „de impas terapeutic“ necesită anumite medicamente.

Tratamentul medicamentos trebuie diferențiat în raport cu forma clinică a hepatitei virale. În formele ușoare și comune, cele mai frecvente, în hepatita A, la copilul peste 2—3 ani vîrstă se prescriu numai vitamine, de 3 ori pe zi, „cele mai ieftine vitamine“ (Hammerli). În practică, 1—3 comprimate sfărîmate de vitamină C, la copilul sub 4 ani, sau comprimate efervescente, de preferință în timpul meselor (obligatoriu în bolile gastrice). Se pot administra, asocieri de vitamine *(Electovit*, Endonal-Neu, *Viplex)*, de asemenea sfărîmate la copiii sub 4—5 ani vîrstă. Uneori, peste 4 ani, se administrează fermenți digestivi *(Triferment*, 2—3 drajeuri/zi), în timpul sau imediat după mesele principale; fragmentarea drajeurilor pentru administrare la copilul mic scade sau anulează efectul produsului, dar există și preparate speciale pentru aceștia. Se mai poate prescrie un complex de factori lipotropi și vitamine *(Mecopar* forte), 1—3 comprimate/zi, în raport cu vîrsta, în timpul meselor principale. Un alt complex de factori lipotropi *(Metaspar)*, este indicat în convalescența hepatitei virale și în formele prelungite, în doze de 3—4 capsule × 3/zi, la copiii peste 4—5 ani, cu 30 min. înaintea meselor principale. Spre convalescență, se pot adăuga colagoge ușoare la copiii mai mari *(Anghirol*, după 3 ani vîrstă, 3 pic. × 2, pînă la 3—5—10 pic. × 3/zi, în raport cu vîrsta).

Lipotrope și „hepatotrope“. Substanțele lipotrope, ca metionina și colina, sînt rar utilizate la copil și numai la cei peste 7 ani vîrstă. Unele produse *(Mecopar, Metaspar)* sînt indicate mai ales la copiii subnutriți, diabetici și la cei cu hepatoze toxice, medicamentoase.

Din seria lungă a medicamentelor „hepatotrope“, menționăm:

— acidul orotic (Lactinium);

— acidul orotic asociat cu baze purinice (Purinor);

— acidul tioctic;

— acidul aspartic *(Aspatofort)*;

— coenzima A, cisteina;

— fosfolipidele, cu conținut ridicat în acizi grași esențiali, la care se adaugă colină și vitamine (Essentiale, la copiii peste 4 ani, 1 capsulă × 2—3/zi, întreagă, în timpul mesei);

— silimarina, un principiu extras din planta Silibum marianum (în produsul Legalon), cu efect protector antinecrotic și lipotropic, 1 × 3 drajeuri/zi, după mese;

— un produs original românesc *(Trofopar)* se utilizează rar la copil, din cauza formei injectabile a produsului;

— un flavonoid (+) cianidanol-3 (Catergen), un produs pretins hepatotrop, introdus în 1974, în tratamentul hepatitei virale acute, nu a reușit să-și demonstreze calitățile cu care a fost investit inițial, referitor l adeterminarea unei ameliorări subiective și obiective, scăderea mai rapidă a bilirubinemiei și, mai ales, dispariția AgHBs din sînge și reducerea stării de purtător de AgHBs.

Medicamente cu acțiune dezintoxicantă : glucoză și/sau fructoză intravenos (atenție la intoleranța ereditară la fructoză, deși este foarte rară) : angină + sorbitol (*Arginină-sorbitol*), în doză de 10—20 ml/kilocorp/zi ; L-ornitina (Ornicetil), în doză de 10—20—40 g/zi, la copil.

Vitaminele trebuie administrate la copiii cu carențe vitaminice anterioare (subnutriție, avitaminoză, malabsorbție, intoleranță digestivă prelungită). Vitaminele sînt justificate și pentru rolul (plauzibil) de a interveni în metabolismul deficitar hepatic, în special glucidic. Se pot folosi vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12} (ar avea în doze mari, acțiune anabolizantă și de stimulare a regenerării hepatice), vitamina C și vitamina E (presupus rol antinecrotic hepatic). O indicație fermă au vitaminele K, în special vitamina K_1 (*Fitomenadion*), dar și vitamina K_3 (menadiona), în formele severe de hepatită, cu sindrom hemoragic, cu scăderea concentrației de protrombină sub 50%.

Corticosteroizii nu sînt indicați în mod uzual în tratamentul hepatitei acute virale. Dimpotrivă, ei trebuie utilizați cu foarte mult discernămînt și chiar cu precauție. Deși au un efect evident de ameliorare a stării generale, de creștere a apetitului, de reducere a bilirubinemiei, cu scăderea icterului (efect de albire sau „efect cosmetic"), de scădere a titrului transaminazelor și de corectare a manifestărilor alergice, determinate de complexele imune, nu există dovezi că ar contribui la vindecarea mai rapidă a hepatitei. Efectele favorabile sînt contracarate de riscul unor reacții adverse redutabile : interferarea (diminuarea) imunității celulare și umorale, accidente digestive (ulcer cortizonic) și mai ales, în hepatita B, favorizarea de recăderi frecvente și persistența AgHBs. Din aceste motive, corticosteroizii constituie numai o medicație adjuvantă, utilă numai în anumite situații și forme clinice, pentru depășirea unui impas al bolii, dificil de suportat sau cu risc de agravare. În asemenea circumstanțe, se administrează *hemisuccinat de hidrocortizon*, 10—20 mg/kilocorp/24 ore, în 2—3 prize, timp de 1—2 zile, urmat de *prednison*, 1—2 mg/kilocorp/zi, alte 4—5 zile. Cura de necesitate, scurtă de 6—7 zile în general, nu provoacă reacții adverse și astfel efectele favorabile nu sînt depășite de cele nefavorabile.

La copilul mic, sub 2 ani, unde posibilitățile de evoluție rapidă spre agravare sînt cunoscute și unde deosebirea între forma medie și cea severă este foarte mică, *indicațiile corticoterapiei* sînt mai largi, atît în privința curelor scurte, de necesitate, cît și a celor lungi, și anume :

— formele severe, mai ales cu agravare rapidă și iminență de comă hepatică ;

— coma hepatică instalată ;

— formele cu manifestări alergice intense, erupție, artralgii ;

— forma colestatică ;

— formele cu recăderi multiple, cu evoluţie ondulantă sau recidivantă ;

— forma prelungită cu tendinţă la cronicizare.

Corticoterapia se începe, mai ales în formele severe cu hidrocortizon hemisuccinat intravenos (20 mg/kilocorp/zi), timp de cîteva zile, după care se administrează prednison (1—2 mg/kilocorp/zi), în cură continuă (în priză unică dimineaţa la orele 8—9, sau în 2—3 prize), timp de 2—3 săptămîni, în medie. La sfîrşitul curei, dozele se scad treptat, în tratament discontinuu (o zi da, una nu). Cura se poate încheia cu administrarea de ACTH, 1—2 U.I./kilocorp/zi intramuscular la 6—8 ore, procedeu mult mai rar utilizat actualmente (precauţiile la încheierea curei sînt justificate în tratamentele lungi, care depăşesc 4 săptămîni şi la a căror întrerupere bruscă pot să apară fenomene de sevraj). Pe durata tratamentului cortizonic, este obligatorie dieta desodată şi administrarea concomitentă de clorură de potasiu, în doză de 0,25—0,5—1,5 g/zi în raport cu vîrsta.

Indicaţiile corticoterapiei sînt discutabile şi neconvingătoare în hepatita virală cu evoluţie fulminantă, cu insuficienţă hepatică supraacută şi comă hepatică, deşi — în practică — aceasta se aplică în doze mari, în toate cazurile. Mult discutabilă este utilizarea corticosteroizilor în hepatita virală prelungită de tip B, în care se pare că ar favoriza cronicizarea.

Corticoterapia are, în schimb, indicaţie ferm stabilită în hepatita cronică agresivă, în monoterapie la început, apoi în administrare combinată împreună cu azathioprină (Imuran), timp îndelungat (2—3 ani).

Imunoterapice. Pentru corectarea deprimării sau insuficienţei imunităţii celulare, prezentă în unele forme clinice de hepatită B, s-au încercat diferite substanţe stimulatoare ale imunităţii celulare, între care :

— levamisol (Decaris), pentru stimularea funcţiilor limfocitelor T şi activarea macrofagelor (1—2—2,5 mg/kilocorp, de 2 ori pe săptămînă), cu unele rezultate favorabile în hepatita prelungită şi în cea cronică ;

— thimosin, hormon timic, pentru maturarea limfocitelor T ;

— factorul de transfer, substanţă dializabilă provenită din leucocite sensibilizate, încercată mai ales în hepatita cronică agresivă de tip B.

Nu este indicată administrarea de imunoglobuline specifice anti-AgHBs, întrucît prezintă riscul unor reacţii periculoase antigen + anticorp (complexe imune).

Interferonul, substanţă cu acţiune antivirală nespecifică, cu apariţie contestată de unii în hepatita virală, probată de alţii în formele benigne de hepatită A şi B, a fost încercat într-o primă etapă, în tratamentul hepatitei virale B cu evoluţie cronică, suspectîndu-se în aceste cazuri, o deficienţă în formarea de interferon. Efectele au părut favorabile, constînd din dispariţia antigenului *e* şi o descreştere accentuată a AgHBs, cu speranţa (optimistă) a eradicării unei infecţii cronice.

Constatîndu-se absenţa activării interferonului în hepatita virală fulminantă, s-a încercat recent în terapia acesteia, administrarea de interferon cu unele rezultate favorabile, obţinîndu-se supravieţuirea bolnavilor, la care s-a aplicat precoce (experimentul de debut a cuprins un număr mic de cazuri). Interferonul, atît în hepatita cronică, cît și în cea fulminantă ar acționa nu numai antiviral, cît și pe mecanismul imunopatologic al bolii.

Hormonii anabolizanți (propionatul de testosteron) și *anabolizantele de sinteză* (Clortestosteron acetat, Steranabol, Deca-Durabolin, Durabolin, Nerobolil), rar utilizate la copil, nu au condus la rezultate convingătoare.

Fenobarbitalul are un efect favorabil asupra scăderii icterului, în formele cu icter prelungit colestatic, în doze uzuale de 3—5 mg/kilocorp/zi, administrat cîteva zile la rînd, pînă la 10 zile. Nu numai că decolorează, dar produce și atenuarea pruritului și ameliorarea stării generale

Medicamentele cu acțiune coleretică sau *colagogă (Anghirol, Boldocolin, Colebil, Fiobilin)* se pot administra, în formele colestatice, numai peste 6—7 ani vîrstă.

Colestiramina (Cuemid), o rășină schimbătoare de ioni, care se administrează pe cale digestivă, se combină cu sărurile biliare, împiedicînd ciclul enterohepatic și conducînd la eliminarea lor. Are indicație tot în formele cu icter prelungit colestatic, la copiii mari.

Pentru *corectarea tulburărilor digestive*, din perioada inițială a bolii (greață, vărsături), se recurge la medicații calmante : poțiunea Rivieri I și II (sau Solutio effervescens), succesiv cîte 1—2 lingurițe din cele două soluții, începînd cu soluția alcalină ; limonadă de lămîie. Se recurge excepțional și cu multă prudență, numai după 6 ani vîrstă, la fenotiazine (*Clordelazin*, Largactyl, Plegomazin), în doză de 1 mg/kilocorp/zi, în mai multe prize, sau la proclorperazină (*Emetiral*, supozitoare de 5 mg), în doză de 0,3—0,5 mg/kilocorp/zi, sau la antihistaminice nesomnifere (pentru a nu masca instalarea unei come hepatice).

Pentru *calmarea durerilor epigastrice*, se poate utiliza *metoclopramida* (Reglan), în doză de 0,5 mg/kilocorp/zi, în 3—4 prize, sub formă de soluție, la copiii sub 6 ani (3 picături = 1 mg) sau comprimate și supozitoare la cei mai mari, la care se mai pot folosi și alte medicamente pentru calmarea durerilor (*Scobutil*, supozitoare pentru copii, *Foladon*).

Antibioticele sînt indicate numai în următoarele situații :

— infecții bacteriene ale căilor biliare (angiocolită, colecistită) ; sînt indicate ampicilina sau rifampicina, iar la copiii peste 8 ani și tetraciclina ;

— suprimarea florei intestinale proteolitice, ca măsură terapeutică complementară, în coma hepatică, prin folosirea de neomicină sau de ampicilină ;

Medicamente în experimentare. În ultimii ani, s-au făcut încercări terapeutice cu *adeninarabinozida* (Ara-A), chimioterapic antiviral, încercat fără efect evident (este posibil ca în asociere cu interferonul să dea rezultate superioare). *Aciclovirul*, mai recent, chimioterapic antiviral nu a fost încă utilizat în hepatita acută virală. *Acidul ribonucleic imun* a arătat efecte favorabile, în primele încercări, care rămîn de verificat în timp.

8.8.10.5. TRATAMENTUL FORMELOR COMUNE ȘI PRELUNGITE

Forma comună sau *medie* a hepatitei virale acute se tratează cu repaus, dietă, vitamine și unele simptomatice (cît mai puține medicamente).

Formele prelungite se tratează în funcție de mecanismul responsabil de prelungire : colestază, autoîntreținere cu tendință la cronicizare, suferințe ale căilor biliare. Se utilizează, după caz : administrare bogată de lichide, chiar „șocul hidric“ (administrarea unei cantități variabile de apă sau ceai, în raport cu vîrsta, 300—500 ml la copilul mic, 700—1 000 ml, la copilul mare, dimineața pe nemîncate), drenaj biliar prin tubaje duodenale repetate, fenobarbital, colagoge, corticosteroizi (prednison, 1—2 mg/kilocorp/zi). Extrem de rar, se recurge, la copil, la infiltrația cu novocaină a simpaticului splanchnolombar și, cu totul excepțional, la intervenție chirurgicală (laparatomie cu neurectomia periarterială hepatică), cînd efectul favorabil se realizează probabil prin ameliorarea circulației sanguine hepatice.

8.8.10.6. TRATAMENTUL FORMEI FULMINANTE (COMA HEPATICĂ)

Obținerea unor rezultate favorabile, în această formă, este condiționată de decelarea cît mai precoce a primelor semne de evoluție spre marea insuficiență hepatică acută și instituirea imediată a unor măsuri de terapie, pentru a împiedica apariția necrozei masive a hepatocitelor. Dacă terapia se începe mai tîrziu, în stadiul de necroză hepatică, cu comă instalată, este foarte puțin probabil să mai aibă un efect terapeutic, rarele recuperări posibile fiind în funcție de puterea de regenerare a ficatului, care în general este mai mare la copil, decît la adult.

Tratamentul formelor fulminante se efectuează într-o secție de terapie intensivă, utilizată cu tot ceea ce trebuie pentru o asistență monitorizată, laborator de urgență, posibilități de aplicare a unor măsuri speciale și echipă specializată. Se concepe ca acest tratament să fie monitorizat prin analize repetate, la 4—6 ore chiar, privind : electroliții, Hb, hematocritul, concentrația de protrombină, echilibrul acid-bază, pH, azotemia, amoniemia, glicemia.

Măsurile terapeutice în hepatita virală fulminantă pot fi împărțite, după M. Voiculescu, în 2 categorii : *măsuri standard,* pentru controlul funcțiilor vitale și pentru corectarea dereglărilor metabolice și a complicațiilor, și *măsuri speciale de tratament.*

La primele semne de insuficiență hepatică acută, se impun următoarele măsuri :

— observație atentă și continuă a bolnavului ;

— repaus total, fizic și psihic ;

— excluderea tuturor medicamentelor sedative, acestea putînd masca simptomatologia nervoasă, care eventual s-ar instala (pentru sedarea copiilor cu agitație marcată, diazepamul pare a fi mai puțin nociv, ca și scopolamina, pentru copiii mai mari și adulți) ;

— excluderea proteinelor din dietă, permițîndu-se numai glucidele, de preferință sub formă lichidă (glucoză, levuloză, lichide zaharate) ; dacă toleranța gastrică este redusă, alimentația orală se reduce la minimum, cu lingurița, sau se introduce o sondă duodenală permanentă, asociindu-se suplimentarea nutriției și hidratarea pe cale intravenoasă.

Concomitent, se instituie *măsurile terapeutice intensive:*

— Perfuzii cu soluții de *glucoză* 5% și 10% (500—1 000—1 500 ml/zi), în raport cu vîrsta și cu nevoile energetice și de hidratare (fructoza nu este recomandabilă, deoarece favorizează acidoza lactică).

— *Hemisuccinat de hidrocortizon*, în doză de 20 mg/kilocorp/zi, intravenos, în perfuzie, în 2—3 prize, timp de cîteva zile sau pînă devine posibilă continuarea tratamentului cortizonic pe cale orală cu prednison (2 mg/kilocorp/zi, în 1—2—3 prize). După M. Voiculescu, corticosteroizii în doze mari, pe cale intravenoasă, este posibil să fie eficace, în stadiul foarte inițial al hepatitei fulminante, înainte de apariția necrozei hepatice acute.

— *Antibiotice*, pe cale digestivă : *neomicina (Negamicin),* în doză de 50—75 mg/kilocorp/zi, sau *ampicilina*, în doză de 100 mg/kilocorp/zi, timp de 5—7 zile sau mai mult, pentru neutralizarea florei intestinale proteolitice, care participă la formarea de amoniu intestinal.

— *Lactuloza,* un dizaharid sintetic neresorbabil, se poate administra tot pentru combaterea producerii de amoniu intestinal.

— *Medicamente antiamoniacale*, pe cale intravenoasă : arginină și sorbitol *(Arginină-Sorbitol*, soluție perfuzabilă, flacoane de 250 ml, doză de 10—20 ml/kilocorp/zi) ; acid malic și arginină (Rocmaline-désodée, soluție perfuzabilă în flacoane de 250 ml) ; alfa-cetoglutarat de L (+) ornitină (Ornicetil, pulbere liofilizată, care se dizolvă în soluție de glucoză sau clorură sodică pentru perfuzie intravenoasă).

Pentru combaterea hiperamoniemiei, prin reducerea producției de amoniu din intestin, contribuie și suprimarea oricărui aport de proteine pe cale digestivă ; asigurarea tranzitului intestinal (la nevoie, clisme zilnice), colonizarea intestinului cu culturi de Lactobacillus acidophilus sau L. bifidus.

— *Levodopa* (L-Dopa), monoamină neurotransmițătoare ar proteja față de efectele comatogene ale sărurilor de amoniu, iar prin creșterea eliminării prin urină a aminelor biogene (ca octopamina) se produce o trezire din comă. A fost utilizată în coma hepatică, cu efecte de scurtă durată ; metoda rămîne de verificat în continuare.

— *Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic* se face prin suplimentarea de potasiu, bicarbonat de sodiu și calciu, dacă se constată hipokaliemie, respectiv hiponatremie, hipokalcemie. Este necesar, de asemenea, controlul zilnic al volumului de lichide, prin aprecierea eliminărilor normale și a pierderilor excesive, ca și a aportului de lichide, cu evitarea hiperhidratării și favorizarea edemului cerebral. De asemenea, trebuie controlată frecvent glicemia.

— *Controlul și tratamentul sindromului hemoragic* este de mare importanță, dată fiind frecvența hemoragiilor gastrointestinale, considerate cauză directă a morții în peste 1/3 din cazurile de hepatită fulminantă. Cînd este posibil, se face hemostază locală (epistaxis). Se administrează vitamina K_1 *(Fitomenadion)*, transfuzii de plasmă proaspătă (aport de factori ai coagulării) ; alteori, se fac transfuzii de sînge proaspăt, concentrate de trombocite. Se mai pot utiliza și alte medicamente *(Calciu gluconic, Rutosid, Adrenostazin, Venostat,* Dicynone, ultimul nu la sugari). În coagularea intravasculară diseminată și fibrinoliza secundară, terapia cu heparină nu s-a dovedit convingătoare.

— *Oxigenoterapia* poate fi utilă. Uneori, este necesară traheostomia.

— *Controlul, ca și tratamentul insuficienței renale*, care apare de obicei în stadiile avansate ale comei hepatice, este dificil de realizat.

— *Edemul cerebral,* cu mecanism patogenic neelucidat (dilatarea pupilelor, reflexe exagerate, clonus, edem papilar), frecvent constatat, trebuie combătut. Am observat și la copii cazuri cu edem cerebral, complicație gravă, în care toate medicamentele încercate (manitol, furosemid, doze mari de corticosteroizi, soluție 10% de glicerol), s-au dovedit ineficiente.

— *Medicația adjuvantă :* vitamina C, vitaminele din grupul B : B_1, B_6, B_{12}.

— *Îngrijirile curente,* mari și mici, sînt foarte importante.

— *Controlul și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene* necesită o deosebită grijă, deoarece apar frecvent la copiii cu insuficiență hepatică acută, constituind adesea cauza morții. Se pot produce : bronhopneumonii de aspirație, septicemii de cateter, infecții urinare, flebite. Asepsia atentă, măsurile de dezinfecție și mai puțin profilaxia cu antibiotice, utilizabilă totuși la copil (ampicilină injectabilă, cel mai adesea), pot preveni complicațiile infecțioase, care trebuie depistate precoce și tratate corect cu antibiotice.

Măsuri speciale:

— *Imunoterapia* cu ser hiperimun anti-AgHBs, cu rezultate greu de apreciat, trebuie folosită numai în stadiul I—II de comă hepatică. Pentru mulți autori, terapia imună nu este indicată în hepatita fulminantă.

— Terapia cu *insulină* și *glucagon,* cu acțiune sinergică favorabilă în regenerarea hepatică, este de încercat și în hepatita virală fulminantă.

— *Exsanguinotransfuzia* (înlocuirea sîngelui extras cu 3—5 litri de sînge zilnic, cîteva zile la rînd), aplicabilă și la copiii mai mari, a dat rezultate variabile (după diferiți autori), mai bune la copil, decît la adult. Rămîne o metodă justificată terapeutic, pentru efectul de epurare a sîngelui încărcat cu produse toxice și pentru aportul de factori de coagulare și poate și de anticorpi, pe care îl aduce sîngele transfuzat. Un dezavantaj al metodei este riscul de hepatită posttransfuzională.

— *Plasmafereza* este o metodă prin care bolnavii sînt transfuzați cu propriile hematii extrase și resuspendate, înlocuindu-se plasma bolnavului, încărcată cu metaboliți toxici, cu o plasmă umană proaspătă, conținînd factori utili vindecării.

— *Hemoperfuzia extracorporeală* (hemodializa și dializa peritoneală) s-au dovedit ineficace.

— *Hemoperfuzia* sau *circulația extracorporeală* prin coloane de cărbune activ (încapsulat într-o membrană de acrilhidrogel), ca și *hemodializa* și *hemofiltrarea* prin membrană de poliacrilonitril nu au reușit să modifice prognosticul hepatitei fulminante. Unele rezultate s-au obținut în insuficiența hepatică acută prin toxice (halotan, paracetamol).

— *Perfuzia extracorporeală* prin ficat izolat de animal (porc, maimuță babuin) cu ședințe repetate de epurare, de 3—6 ore durată („proteză funcțională“ temporară a ficatului) a dat rezultate modeste, ca și tehnica circulației încrucișate (om-maimuță), ambele depășite.

— „Spălarea totală a organismului“ (înlocuirea completă a sîngelui bolnavului cu o soluție de albumină conținînd electroliți) nu a dat rezultate.

— *Transplantul de ficat*, cu păstrarea și a ficatului afectat sau cu înlocuirea lui, este foarte dificil de realizat în hepatita fulminantă.

8.8.10.7. SUPRAVEGHEREA ȘI CONTROLUL VINDECĂRII HEPATITEI VIRALE

În hepatita acută virală, vindecarea clinică nu coincide cu vindecarea reală, completă, biochimică și mai ales histopatologică. Din această cauză, supravegherea convalescenței este esențială pentru viitorul foștilor bolnavi de hepatită. Spre deosebire de alte boli infecțioase, hepatita virală, în special B sau non A-non B, are un ritm de vindecare mult mai lent, necesitînd chiar în formele comune continuarea repausului la domiciliu o perioadă cel puțin dublă față de perioada acută a bolii. Nerespectarea orelor de somn, inclusiv cel de amiază, abaterile de la regimul alimentar, reluarea timpurie și intensă a activității școlare sau a altor activități (sport, activități extrașcolare etc.), pot converti o hepatită, în curs de vindecare, într-o hepatită prelungită, cu tendință la cronicizare și, în cele din urmă, transformare în hepatită cronică.

Într-o convalescență obișnuită, pe lîngă repaus și dietă, se mai pot administra unele medicații orale, îndeosebi vitamine; mult mai rar, la copil, devin oportune unele substanțe spasmolitice sau colere-tice. Tratamentul cu ape minerale, rar recomandat la copil și numai la cei mai mari, se poate indica numai la 1 an după boala acută. Dieta va fi continuată 1 an. Reintegrarea în activitate a școlarului se face progresiv, cu asigurarea unui timp suficient pentru odihnă.

Pentru controlul și supravegherea vindecării, după perioada spitalizării, copiii care au suferit de hepatită virală vor fi supuși unui control medical și de laborator, efectuat periodic la 1, 3, 6, 12 luni de la externare, pentru hepatita A și pînă la 24 de luni (eventual 15, 18, 24 de luni) pentru hepatita B.

Urmărirea foștilor bolnavi de hepatită este de dorit să se efectueze prin cabinete speciale de hepatologie infantilă, existente actualmente în centrele mari, cu o metodologie stabilită, pe baza unor fișe speciale, conținînd examene clinice și teste de laborator, efectuate după o periodicitate uniform stabilită (eventual cea de mai sus) sau special adaptată în anumite cazuri particulare. Pe baza fișei metodologice, dispensarizarea se poate realiza și prin policlinica teritorială, iar la supravegherea medicală a foștilor bolnavi contribuie însuși dispensarul teritorial sau cabinetul medical al instituției de copii, unde se află fișa medicală a celor în cauză.

Pentru buna desfășurare a acțiunii de dispensarizare, este necesară întocmirea la externarea din spital a unui carnet cu date clinice și de laborator, cît mai complete și explicite, carnet bine păstrat de aparținători, care trebuie să însoțească bolnavul la toate controalele periodice ulterioare. Prezentarea la aceste controale trebuie să se facă cu regularitate, fiind necesară cooperarea părinților și a fostului bolnav însuși, în cazul copiilor mai mari, pentru o recuperare cît mai rapidă și vindecare completă. O atenție deosebită necesită hepatitele cu AgHBs prezent, cu antigenemie persistentă, hepatitele posttransfuzionale, ca și cele survenite pe o altă afecțiune de fond. Dispensarizarea atentă și competentă permite selectarea din timp a cazurilor, care pun probleme speciale și care necesită reinternarea în spitale de specialitate. O situație deosebită o reprezintă cazurile aflate la granița dintre stadiul acut și cel cronic al hepatitei virale.

În concluzie, controlul și supravegherea foștilor bolnavi, prin dispensarizare, asigură și modelează cursul spre vindecarea completă, reală și constituie o adevărată profilaxie a complicațiilor și a sechelelor hepatitei acute virale.

8.8.11. PROFILAXIE

Profilaxia hepatitei acute virale comportă dificultăți mari, din cauza mai multor factori principali, după M. Voiculescu fiind următorii : existența mai multor hepatite (A, B, non A-non B), existența unui mare rezervor sanguin de virus B (peste 200 de milioane de purtători cronici de AgHBs pe glob), posibilități multiple și variate de transmitere a virusului B.

Profilaxia hepatitelor virale a devenit cu atît mai presantă, cu cît terapeutica nu înregistrează progrese edificatoare, mai ales pentru hepatita fulminantă și hepatita cronică.

Măsurile profilactice sînt diferențiate, în raport cu cele 3 tipuri de hepatită. În corelație cu factorii epidemiologici principali, ele sînt :

— măsuri față de sursele de infecție ;
— măsuri față de căile de transmitere ;
— măsuri față de masa receptivă (profilaxia specifică).

8.8.11.1. MĂSURI FAȚĂ DE SURSELE DE INFECȚIE

Identificarea tuturor surselor de virus (bolnavi cu forme clinice și subclinice, inaparente, purtători aparent sănătoși) reprezintă un obiectiv de dimensiuni considerabile și numai parțial realizabil, deși rezervorul de virus este numai uman.

Pe lîngă bolnavii cu hepatită acută virală B, a căror depistare este mai ușoară, trebuie identificate și sursele de infecție formate de cazurile de hepatită cronică, ciroză și chiar hepatom, cu AgHBs prezent, care trebuie izolate special sau cel puțin funcțional, în orice spital s-ar afla.

Purtătorii cronici și asimptomatici de virus B trebuie depistați și instruiți, atît ei, dacă sînt copii mai mari, cît și aparținătorii, asupra potențialului lor de contagiozitate și asupra măsurilor de prevenire a transmiterii virusului, îndeosebi prin sărut, obiecte contaminate cu sînge sau salivă. La vîrsta adultă, vor fi excluși de la donarea de sînge.

Pentru hepatita posttransfuzională non A-non B, un studiu recent (Aach și colab.) a arătat că riscul primitorilor ajunge la 45%, dacă donatorii de sînge aveau alanino-aminotransferază serică de 60 U.I. sau mai mare. Profilaxia constă deci în eliminarea dintre donatori a celor cu titruri TGP crescute.

În țara noastră, hepatita acută virală este boală de *declarare obligatorie nominal,* cu specificarea, pe cît posibilă a tipului de hepatită; în practică, se pune diagnosticul hepatită acută virală fără AgHBs (probabil A, de cele mai multe ori, sau non A-non B), hepatita acută virală cu AgHBs prezent (probabil B de cele mai multe ori) și hepatită acută virală de tip nespecificat. În anumite situații, se specifică și posttransfuzională. La apariția fiecărui caz, se face ancheta epidemiologică, pentru identificarea sursei de infecție, a modului de transmitere, a contacților și a suspecților eventuali.

Izolarea bolnavilor în spital este obligatorie și se face pentru o durată de 15—21 de zile de la debutul bolii pentru hepatita A, și mai mult, de dorit pînă la 40 de zile, în raport și cu evoluția clinică și debarasarea de AgHBs, pentru hepatita B.

Măsurile privind *suspecții* sînt aceleași, ca și în cazul bolnavilor, pînă la infirmare sau confirmare.

În mod special, pentru copii, este necesar ca hepatita A să fie izolată de hepatita B.

Măsurile preventive, care se aplică în profilaxia infecțiilor digestive, sînt perfect valabile și pentru hepatita A: closet, lavabou și baie separate, precum și o separare a veselei și a instrumentarului medical, acestea din urmă și pentru a înlătura riscul transmiterii parenterale.

Măsurile de dezinfecție, curente și terminale, se aplică riguros, ca și în infecțiile digestive, ținîndu-se seama de rezistența remarcabilă a virusului hepatitic față de agenții fizici și chimici uzuali. Cea mai bună dezinfecție pentru mîini o reprezintă spălarea cu apă și săpun; pentru o dezinfecție de urgență, se utilizează alcool iodat 0,5%. Pentru dezinfecția produselor patologice (fecale, urină, spută), se folosește soluția de cloramină 2% sau soluția de var cloros 20%. Se dezinfectează termometrele, olițele, căzile de baie și closetele. Termometrele se dezinfectează cu o soluție de alcool iodat 0,5%, timp de 10 minute. Pentru celelalte instrumente, cel mai sigur mijloc de sterilizare îl constituie căldura și anume autoclavare la 120°C (30 de minute), fierberea (30 de minute) sau căldură uscată la 160°C (2 ore). Pentru instrumentarul, care nu rezistă la căldură, se face sterilizarea gazoasă cu oxid de etilen sau cu soluție 40% formol, timp de 12 ore sau cu soluție 2% glutaraldehidă. Lenjeria bolnavilor trebuie colectată în saci impermeabili și, înainte de a fi spălată, trebuie ținută în soluție de cloramină 0,5%, timp de 30 minute. Vesela se fierbe, după ce a fost bine spălată cu detergenți de resturile de mîncare. Pentru dezinfecția terminală a camerei, mobilierului și efectelor bolnavului, se recomandă formolizarea.

Contacții receptivi se iau în evidență și se urmăresc, prin control periodic clinic și de laborator, timp de 40 de zile, pentru hepatita A, și pe timpul incubației maxime în hepatita B. Contacților de hepatită A, li se administrează profilaxie specifică cu imunoglobuline umane standard, iar celor de hepatită B — imunoglobuline specifice anti-AgHBs.

8.8.11.2. MĂSURI FAȚĂ DE CĂILE DE TRANSMITERE

Pentru a întrerupe *calea digestivă* de transmitere, se iau măsuri de igienă personală, alimentară și de sanitație.

Deprinderea copiilor, de la vîrste cît mai mici, pe măsura dezvoltării capacității de înțelegere a acestora, cu cele mai elementare măsuri de igienă individuală și în primul rînd a mîinilor (spălatul pe mîini cu apă și săpun, înaintea tuturor meselor, după folosirea oliței sau a closetului și ori de cîte ori se murdăresc). Antrenarea părinților și obligarea personalului din instituțiile pentru copii, la această acțiune, care se poate îndeplini, adecvat vîrstei, prin joc, desene, povestiri, cu conținut corespunzător. Se va urmări diversificarea și amplificarea cunoștințelor și acțiunilor, privind igiena personală și autoprotejarea față de îmbolnăvire, pe măsura înaintării în vîrstă, ajungîndu-se la școlari și la adolescenți, la practicarea *educației sanitare,* în sensul deplin al acestei noțiuni.

Alte măsuri :

— protecția apei potabile, asigurarea unei cantități de apă suficiente pentru igiena corporală și evacuarea reziduurilor fecaloid-menajere, amenajarea de rezervoare de apă în instituțiile și colectivitățile de copii, fără sau cu instalații centrale deficitare ; în caz de calamități (inundații etc.), se va consuma numai apă fiartă în prealabil, ceai sau apă minerală (la copiii mai mari) ;

— protecția și igiena produselor alimentare, pe întregul circuit, de la producător pînă la consumator ; controlul consumului de alimente crude (fructe, salate etc.) ;

— controlul curent al stării de sănătate a tuturor categoriilor de personal muncitor din sectoarele de alimentație publică, instalații de aprovizionare centrală cu apă, instituții de copii, spitale etc. (avîndu-se în evidență și posibilitatea existenței unor cazuri de hepatită virală acută, anicterice sau icterice) ;

— controlul riguros al igienei colectivităților și instituțiilor de copii ;

— controlul igienei și sanitației localităților ;

— depozitarea corectă a reziduurilor, depunerea igienică a excretelor și controlul igienei closetelor publice și din colectivități ;

— distrugerea vectorilor, a muștelor și a gîndacilor ;

— intensificarea acțiunilor de educație sanitară a copiilor (în raport cu vîrsta), a aparținătorilor, a personalului din instituțiile de copii și a întregii populații, în perioadele epidemice.

Calea parenterală. Dacă în hepatita A, accentul se pune pe împiedicarea transmiterii pe cale digestivă (transmiterea parenterală fiind excepțională), în hepatita B, accentul se pune — în primul rînd — pe împiedicarea transmiterii pe cale parenterală.

Pentru prevenirea transmiterii hepatitei virale pe această cale, se vor lua următoarele măsuri :

— sterilizarea instrumentarului și a diferitelor materiale, utilizate în practica medico-chirurgicală, prin căldură umedă, uscată sau sterilizare chimică, conform instrucțiunilor în vigoare, în țara noastră ; înainte de sterilizare, este necesară spălarea energică, cu îndepărtarea tuturor urmelor de sînge, deoarece virusul hepatitic se poate menține în învelișui de albumină coagulat prin căldură ;

— evitarea manevrelor nemedicale, cu risc de transmitere a virusului hepatitic, în primul rînd practicarea de injecții, de către persoane necalificate.

Profilaxia hepatitei posttransfuzionale include următoarele măsuri :

— depistarea, prin cele mai sensibile metode a purtătorilor de AgHBs și excluderea lor din rîndul donatorilor ;

— colectarea plasmei de la un număr mic de persoane, maximum 5 donatori ;

— utilizarea rațională a transfuziilor de sînge și a derivatelor, cu evitarea transfuziilor inutile sau „de lux" ; folosirea înlocuitorilor de plasmă ;

— protecția cu gammaglobuline (0,2 ml/kilocorp), a copiilor transfuzați, cu rezultate mulțumitoare, nu însă constante.

Este, de asemenea, importantă *profilaxia hepatitei profesionale* la personalul medico-sanitar.

8.8.11.3. MĂSURI FAȚĂ DE MASA RECEPTIVĂ (PROFILAXIA SPECIFICĂ)

Profilaxia specifică a hepatitei virale A. *Imunizarea pasivă cu imunoglobuline umane standard* continuă să se aplice, îndeosebi la copil, fiind bine dovedită eficacitatea lor preventivă, eficacitate conferită de prezența anticorpilor anti-A la 80—90% din populația adultă, din care se recoltează donatorii. Profilaxia în masă, de rutină, cu gammaglobuline nu este indicată și poate avea o serie de consecințe negative ; neglijarea altor măsuri preventive, mascarea unor infecții cu virus A, imprimîndu-le o evoluție subclinică, efecte imprevizibile (ale aplicării în masă a acestor produse biologice) ; de asemenea, nu este de neglijat costul ridicat al acțiunii. Profilaxia pasivă are astăzi indicații mai stricte, mai limitate pe o bază științifică. Înainte de aplicare, ar fi de dorit să se cerceteze starea de imunitate, prezența sau absența anticorpilor anti-virus A la copii și îndeosebi la adulții, la care urmează să se administreze imunoglobulinele. Cum nu dispunem de astfel de teste, vom porni de la premisa receptivității vîrstei tinere (copii, adolescenți, adulți tineri), la care se pot aplica profilactic imunoglobulinele, în caz de necesitate (contact infectant).

În practică, indicațiile profilactice ale imunoglobulinelor se restrîng la următoarele situații concrete : contacți cu bolnav în familie, în colectivitate și în instituțiile de copii, contacți de spital ; consum de apă suspectă de a fi contaminată (în focare de hepatită) și situații speciale, în cazuri de luptă în focar în anumite colectivități și, eventual, deplasări în regiuni cu mare endemie de hepatită.

Doza indicată este de 0,1 ml/kilocorp gamma-globulină 16% sau 0,2 ml/kilocorp gamma-globulină 10%, crescînd în cazuri speciale (copii mici, contact intim, aplicare întîrziată) la 0,3 ml/kilocorp. Pentru copii mari și adolescenți, doza nu va fi mai mică de 5—6 ml. Aplicarea se face imediat după contactul infectant.

Imunizarea activă în hepatita A nu este încă posibilă pînă nu se va realiza cultura virusului şi obţinerea unor tulpini atenuate, care să folosească la producerea unui vaccin.

Profilaxia specifică a hepatitei B. *Imunizarea pasivă,* pentru protecţia temporară, se poate face cu *imunoglobuline umane specifice anti-AgHBs,* cu un titru suficient, de peste 100 U.I./ml (în uz, fiole de 5 ml conţinînd 500 U.I.). Acestea se prepară din loturi de plasmă cu titruri înalte de anticorpi anti-AgHBs (1/100—1/500 000). Indicaţiile sînt următoarele : copii contacţi intimi cu hepatită B, inoculări accidentale, îndeosebi la personalul medico-sanitar şi periodic la persoanele cu risc crescut de infecţie cu virus B, care nu posedă anticorpi anti-AgHBs (centre de hemodializă). Acestea trebuie administrate cît mai curînd posibil după episodul infectant, ideal în decurs de 6 ore, nu mai tîrziu de 48 de ore. În cazuri de persistenţă a expunerii, administrarea acestora se va repeta la fiecare 2 luni (cîte 1 fiolă de 5 ml a 500 U.I.). În lipsa imunoglobulinelor specifice, se poate recurge la gamma-globulină standard, dar acestea conţinînd un titru mic de anticorpi (1/100) dau rezultate mai puţin sigure.

Imunizarea activă, cu variate tipuri de *vaccin* reprezintă cea mai importantă realizare a ultimilor ani în profilaxia hepatitei B.

Primele tipuri de *vaccin* (Maupas, Szmuness, Hilleman, Krugman etc.), au fost preparate pornind de la plasmă umană cu AgHBs. Asemenea vaccinuri au dat rezultate promiţătoare, dovedindu-se imunogene şi eficace în administrarea subcutanată, în 3 injecţii de 1 ml (40 mcg AgHBs, subtipul *ad,* în vaccinul Merck ; 5 mcg AgHBs în vaccinul Maupas). Eficacitatea preventivă nu depinde de subtipul de AgHBs, deoarece contează numai determinantul *a,* prezent în toate subtipurile. Durata imunităţii obţinute pare a fi lungă, iar rezultatele obţinute pînă acum pe om confirmă eficacitatea preventivă.

Un alt vaccin preparat de Prince, în colaborare cu Bloomberg, conţine AgHBs şi AgHBc.

Vaccinul de bază este cel preparat de Institutul Pasteur (Hevac B), asemănător cu vaccinul Szmuness (Hepavax B), dar formolizat 1/2 500, faţă de 1/4 000 la cel american.

Imunizarea activă se realizează cu 3—4 doze de vaccin, administrate la 1 lună interval, obţinîndu-se după 3 injecţii apariţia de anticorpi anti-AgHBs, deci protecţie, la 96% dintre persoanele vaccinate. Răspunsul în anticorpi a fost mai bun la tineri decît la vîrsta medie, mai bun la femei decît la bărbaţi. Anticorpii au fost prezenţi şi la testările efectuate la 3 ani după vaccinare. Morbiditatea a fost de 5 ori mai mare la grupul de control, care a primit placebo.

Prin vaccinarea anti-hepatită B, se deschide perspectiva încercării unei profilaxii a cancerului primar hepatic, care apare în 80—90% din cazuri la persoanele cu infecţie cronică cu virus B (hepatită cronică ori ciroză).

Unii autori au semnalat sindromul dobîndit de deficienţă imunitară (SIDA), ca un risc al vaccinării anti-hepatită B.

Dificultăţile de producere şi costul ridicat impun o anumită „strategie“ a vaccinării anti-hepatită B. În ţările avansate, cu portaj redus, vor fi vaccinaţi : copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBS ; copiii în contact intim (în familie, colectivităţi închise) cu bolnavi de hepatită B sau cu purtători cronici de AgHBs ; copiii bolnavi, care necesită repetate transfuzii de sînge sau produse de sînge (hemofilici, leucemici, cu anemie aplastică, pancitopenie) sau cei care urmează să primească transplant renal, cei hemodializaţi ; copiii din zonele cu hiperendemie de hepatită B ; persoanele cu risc crescut (personalul medico-sanitar din centrele de hemodializă, din laboratoare, dentiştii, chirurgii, obstetricienii ; la soţi, la partenerii sexuali, în situaţia în care unul din ei este bolnav de hepatită B sau purtător cronic de AgHBs). În ţinuturile cu endemie puternică de infecţii cu virus hepatitic B, cu portaj ridicat, se poate aplica vaccinarea în masă ; aceasta şi pentru prevenirea cancerului primar hepatic, deosebit de frecvent la persoanele infectate cronic cu virus B.

Profilaxia hepatitei B la nou-născut. Riscul de transmitere a virusului hepatitic B la nou-născut există în 2 situaţii :

— cînd gravida face hepatită B în cursul sarcinii (în trimestrul I al sarcinii, nu există risc de transmitere ; în al II-lea trimestru, riscul este mic, de 7—25% ; în al III-lea trimestru, riscul este foarte mare, pînă la 79%) ;

— cînd gravida are hepatită cronică cu AgHBs sau este purtătoare cronică de AgHBs.

Riscul transmiterii virusului hepatic B de la mamă (bolnavă sau purtătoare) la făt, se poate evalua şi prin examene de laborator. Astfel, s-a putut stabili relaţia între statusul serologic al gravidei în trimestrul al III-lea al sarcinii şi riscul nou-născutului de a fi infectat cu virusul hepatitic B : cînd gravida are AgHBs şi AgHBe, riscul este de 90—100% ; cînd gravida are numai AgHBs, riscul este de 20% ; cînd gravida are AgHBs şi anticorpi anti-AgHBc, riscul este minim ; cînd gravida nu are AgHBs şi are anticorpi anti-AgHBs, riscul este nul.

Momentul şi modalitatea de transmitere a hepatiei B la nou-născut sînt încă dezbătute în literatura de specialitate. Se consideră, în general, că infecţia are loc mai ales *perinatal,* decît antenatal, deoarece marea majoritate a sugarilor (în lucrarea noastră, 75%) fac hepatită virală acută B la 3—6 luni după naştere, iar prezenţa posibilă de AgHBs la nou-născut este trecătoare (dispare în cîteva zile), reprezentînd mai mult o transfuzie de AgHBs decît o replicare de virus.

În această situaţie, dacă infectarea nou-născutului are loc după naştere, sînt de luat în considerare, mai ales următoarele modalităţi de transmitere :

— transmiterea parenterală ;

— transmiterea în timpul suptului (soluţii de continuitate) la nivelul sînilor ;

— transmitere percutană sau permucoase, din cauza persistenţei virusului B pe instrumente şi lenjerie ;

— transmiterea prin contact cu virusul excretat de la mamă prin umori, mai ales prin salivă.

Se poate conchide că riscul nou-născutului de a fi infectat cu virusul hepatitic B este de 100%, dacă mama a fost bolnavă de hepatită acută B în trimestrul al III-lea al sarcinii şi are AgHBs şi AgHBe sau dacă mama are hepatită cronică sau este purtătoare de AgHBs şi are şi AgHBe. Riscul este de 20%, dacă mama este bolnavă de hepatită acută sau cronică cu AgHBs sau este purtătoare de AgHBs şi are numai AgHBs. Nu a fost studiată încă precis situaţia în care mama este bolnavă sau purtătoare, cu AgHBs, dar are anticorpi anti-AgHBc, în titru ridicat. Asemenea gravide ar putea fi incluse, eventual, în grupul celor cu risc de infecţie neonatală cu virusul hepatitic B.

Pentru prevenirea infecţiei neonatale cu virusul hepatitic B, se asociază imunoglobulinele specifice anti-hepatită B cu vaccin anti-hepatită B, după următoarea schemă : la naştere şi la 1 lună, se fac imunoglobuline specifice anti-hepatită B (cîte 100 U.) cu prima şi, respectiv, a doua doză de vaccin ; la 2 luni şi la 12 luni, se face vaccin (a 3-a doză şi, respectiv, rapelul).

Imunoglobulinele specifice anti-hepatită B previn infecţia precoce a nou-născutului, menţinînd un titru mare de anticorpi hemaglutino-inhibanţi. Vaccinul anti-hepatită B s-a dovedit de o inocuitate perfectă la nou-născuţi şi puternic imunogen.

Profilaxia hepatitei non A-non B. Hepatita non A-non B nu se previne prin vaccinul anti-hepatită B şi nici cu imunoglobulinele anti-AgHBs. Cele mai recente cercetări, privind vaccinurile chimice anti-hepatitice, în principal vaccinul care asociază AgHBs şi AgHC (non A-non B), deschid perspective în direcţia unei posibile profilaxii active şi faţă de hepatita virală non A-non B.

BIBLIOGRAFIE

ANGELESCU M. şi colab. — Potenţialul de cronicizare a hepatitei B, comparativ cu al hepatitei fără antigen HBs. Com. Soc. Patol. Infect., Buc., 24.X.1975.

BABEŞ V. I. şi colab. — Investigations on HBAg subtypes, *Rev. Roum. Virol.*, 1975, 26, 147.

BENTE AGNETA — Contribuţii la studiul unor aspecte epidemiol. ale hepatitelor virale la copil, Teză de doctorat, I.M.F.-Buc., 1977.

BLUM A. L. şi colab. — Treatment of acute viral hepatitis with (+) cyanidanol-3, *Lancet*, 1977, *II*, 1 153.

BENHAMOU J. P. — Manifestations cliniques des hépatites virales aiguës. In vol. : L'hépatite virale, Masson, 1979, p. 62.

BOCÂRNEA C., DOINA STATE — Hepatita acută icterigenă asociată cu anticorpi HBs (consideraţii clinico-epidemiologice şi etiologice pe marginea a 113 cazuri), *Viaţa med.*, 25, 9, 1978.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Rolul suprainfecţiilor bacteriene în evoluţia hepatitei epidemice, *Med. interna (Buc.)*, 1962, 4, 423.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Aspecte clinice şi epidemiologice ale hepatitei epidemice la copil, *Pediatria (Buc.)*, 1962, 3, 215.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Cercetări privind factorii care determină evoluţia hepatitei epidemice la copil. Rolul suprainfecţiilor virotice, *Med. interna (Buc.)*. 1963, 1, 5, 2, 179.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Hepatita posttransfuzională la copilul mic. *Pediatria (Buc.)*, 1967, 2, 119.

BRUCKNER SILVIA, TEODORESCU TATIANA, PREDESCU I. şi colab. — Unele observaţii asupra consecinţelor îndepărtate ale hepatitei epidemice la copilul sub 1 an. Lucrare plan, I.M.F.-Buc., 1968.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Transaminazele în hepatita virală a copilului mic. *Pediatria (Buc.)*, 1970, 19, 3, 247.

BRUCKNER SILVIA şi colab. — Cercetări privind prezenţa antigenului Australia în hepatita virală la copil, *Pediatria (Buc.)*, 1971, 3, 243.

DEDIU ŞT. — Hepatite acute icterigene, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.

DRUCKER J. şi colab. — Hépatite virale de type A chez l'enfant, *Nouvelle Presse méd.*, 1979, 21, 1 735.

DANKERT J. şi colab. — Hepatitis B surface antigen in environmental samples from hemodyalis units, *J. infect. Dis.*, 1976, 134, 123.

DE GROOTE J., LEUWEN K. — Hépatite chronique : définition. L'hépatite virale. Al XLII-lea Congres francez de medicină, Masson, 1979, 151.

DUPUY J. şi colab. — Severe viral hepatitis type B in infancy, *Lancet*, 1975, 1 191.

DUMINICĂ AL., BOCÂRNEA C. — Contribuţii la problema izolării hepatitelor virale in spital (măsuri pentru combaterea infecţiilor încrucişate cu virusurile A şi B), *Viaţa med.*, 1978, 25, 4, 161—164.

DRAGOMIR D., POPESCU VAL. — Insuficienţa hepatică acută, *Pediatria (Buc.)*, 1979, 28, 3, 239—252.

FEINSTONE S. M. şi colab. — Hepatitis A : detection by immune-electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness, *Science*, 1973, 182, 1 026.

FLORINDO MOLLICA şi colab. — Neonatal hepatitis in five children of a hepatitis B surface antigen carrier woman, *J. Pediat.*, 1977, 949.

FRÖSSNER G. şi colab. — Häufigkeit von Hepatitis A Antikörpern in Bevölkerungsgruppen verschiedenen europäischer Länder, *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, 109, 125.

FREI C. P. — Mécanismes immunitaires dans l'hépatite B, *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, 107, 510.

GEORMĂNEANU M. — Patologia prenatală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

GEANOTTI F. — Papular acrodermatitis of childhood : an Australia antigen disease, *Arch. Dis. Childh.*, 1973, 48, 794.

GRADY G. F. şi colab. — Hepatitis B immune globulinprevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1 067.

GREGORY P. şi colab. — Steroid therapy in severe viral hepatitis, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 681.

GERETY J. R. şi colab. — Viral hepatitis type B during pregnancy the neonatal period and infancy, *J. Pediat.*, 1977, 90, 3, 368—374.

GOUDEAU A. — Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B. Perspectives de prévention de l'infection néonatale. *Nouvelle Presse méd.*, 1982, 41, 3 051.

HOOFNAGLE J. şi colab. — Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen, *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, 1 379.

HIEBER J. P. şi colab. — Hepatitis and pregnancy, *J. Pediat.*, 1977, 91, 545.

IWARSON S. şi colab. — Hepatitis B immune globulin in prevention of hepatitis B, *J. infect. Dis.*, 1977, 135, 473.

FAWAT A. KARIM şi colab. — Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B, *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 26, 1 357.

KRUGMAN S. şi colab. — Identification by Specific Complement Fixation and Immune Adherence Tests, *New Engl. J. Med.*, 292, 22, 1 141.

KRUGMAN S. şi colab. — Infections diseases of children, ed. a VII-a, C. V. Mosby, St. Louis, 1981.

KRUGMAN S. şi colab. — Viral hepatitis type B, *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 101.

KRUGMAN S. — Incubation period of type B hepatitis, *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 625.

KRUGMAN S. şi colab. — Viral hepatitis type B : Studies on natural history and prevention re-examined, *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 101.

LEONESCU M. şi colab. — Epidemie de hepatită anicterică în colectivităţi de copii, *Pediatria (Buc.)*, 1961, 5, 411.

LASSLO I. şi colab. — Etiologia hepatitei A. În vol. : Plurietiologia hepatitelor virale. Seminar, Institutul de Virusologie Şt. Nicolau, 1978, 39, 9.

MAUPAS OH. şi colab. — Relation carcinoma hépatocéllulaire et virus hépatique B, *Nouvelle Presse méd.*, 1975, 4, 1 962.

MAUPAS PH. şi colab. — La vaccination contre l'hépatite B chez l'homme, *Nouvelle Press méd.*, 1977, 6, 27.

MOSLEY J. W. şi colab. — Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis *New Engl. J. med.*, 1977, 296, 75.

MATHIS K. R. şi colab. — Liver disease in infants. Part II : Hepatic disease states, *Pediatrics*, 1977, 90, 6, 880.

NEURATH A. şi colab. — e/anti-e in hepatitis B, an antibody/anti-antibody system, *Lancet*, 1977, I, 146.

NEURATH A. R. şi colab. — Association of HBe Ag determinants with the core of Dane particles, *J. Gen. Virol.*, 1979, 42, 645.

NICOLAU ŞT. — Hepatita epidemică sau hepatitele epidemice ?, *Bul. Acad. R.S.R., Ser-St. Med.*, 1950, II, 9.

OPITZ H., SCHMID E. — Handbuch der Kinderheilkunde. Vol. V : Infections Krankheiten, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1963.

PROVOST P. J. şi colab. — Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1979, 160, 213.

PURCELL R. H. şi colab. — Inactivated hepatitis B vaccine, *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 395.

PAPPO A şi colab. — L'antigénémie HB (chez 644 parturientes, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1977, 15, 247.

PĂUN L. — Insuficienţa hepatică acută, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

POPESCU V. şi colab. — Aspecte imunologice în hepatita cronică la copil, *Pediatria, (Buc.)*, 1977, 26, 1—13.

POPESCU V., ARION C. — Cirozele hepatice, *Pediatria, (Buc.)*, 1980, 12, 193—216.

POPESCU V. şi colab. — Sindromul hepatitei neonatale, *Pediatria (Buc.)*, 1981, 30, 43—53.

RIZZETTO M. şi colab. — Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers, *Gut* 1977, 18, 997.

SABĂU MONICA — Aspecte epidemiologice ale hepatitei de tip B, *Viaţa med.*, 1978, 25, 2, 57—62.

SABĂU MONICA şi colab. — Hepatitis B antibodyes in hospital personnel, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1977, 28, 137.

SEVER J şi colab. — Hepatitis A and Down's syndrome : lack of an association, *J. infect. Dis.*, 1976, 134, 198.

STATE DOINA — Hemaglutinarea pasivă inversă pentru detectarea AgHBs, *Viaţa med.*, 1976, 23, 337.

SZMUNESS W. — Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : evidence for acausal association, *Prog. Med. Virol.*, 1978, 24, 40.

SZMUNESS W. şi colab. — Hepatitis B vaccine : demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United states, *New Engl. J. Med.*, 1980, 303.

TAINDEL CL., PREDESCU I. şi colab. — Corelaţii clinico-evolutive în hepatita cu antigen HBs la copil, *Viaţa med.*, 1978, 25, 9, 395—400.

TAINDEL CL., DIAMANDI SANDA, PREDESCU I. şi colab. — Hepatita virală acută a copilului în primul an de viaţă (consideraţii etiologice, epidemiologice, clinice ; terapeutice şi evolutive), *Viaţa med.*, 1982, 29, 8, 359—362.

TAINDEL CL., PREDESCU I. — Infecţii acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

TAKAHASHI K. şi colab. — Demonstration of hepatitis Be antigen in the core of Dane particles, *J. Immunol.*, 1979, 122, 275.

TSIQUAYE K. N. şi colab. — New human hepatitis virus, *Lancet*, 1979, *I*, 1 135.

TAINDEL CL., PREDESCU I. şi colab. — Aspecte clinico-evolutive ale hepatitei virale la copil în anul 1973. Corelaţii cu prezenţa antigenului HBs, Comunicare U.S.S.M., 21.XI.1974.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

VOICULESCU M. — (sub redacţia) — Boli Infecţioase, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1980.

VOICULESCU M. — Hepatita virală, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

VOICULESCU M. şi colab. — Relaţii între ciroza hepatică şi cancerul primitiv hepatic. Studiu clinico-statistic şi anatomopatologic, *Viaţa med.*, 1972, 18, 829.

VOICULESCU M. şi colab. — Hepatita virală de tip B de transmitere conjugală, *Viaţa med.*, 1973, 22, 1 027.

VOICULESCU M. și colab. — Particularități epidemiologice și clinice ale hepatitei virale de tip B, față de hepatita de tip A. *Viața med.*, 1975, 3, 4.

VOICULESCU M. și colab. — Evolution and late prognosis of patients recovered from coma induced by viral hepatitis. In vol. VII : Intern. Congress of Infections and parasitic dis., Varna, 1978, 2—6 oct.

VÂȚA ALLA și colab. — Presence of AgHBs in the saliva of viral hepatitis patients, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1975, 26, 141.

WILLIAMS S. și colab. — Hepatitis A and facilities for preschool children, *J. infect. Dis.*, 1975, 132—478.

ZAVATE OLGA și colab. — Markeri serologici privind hepatita tip B în masa populației aparent sănătoase, *Arch. roum. Path. exp.*, 1979, 1.

* * * — Non A-Non B Hepatitis Infection Transmitted via a Needle-Washington, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1979, 28, 14.

* * * — Immunoprophylaxie des hépatites virales, *Nouvelle Presse méd.*, 1981, 10, 24.

* * * — Hepatita virală de tip A : diagnostic posibil prin teste specifice, *Viața med.*, 1975, 22, 12.

* * * — Factori genetici în hepatopatii acute și cronice, *Viața med.*, 1977, 24, 5.

* * * — Pluralitatea hepatitelor virale o prioritate a școlii românești de virusologie, *Viața med.*, 1979, 26, 1.

* * * — Capcane și erori în diagnosticul hepatitei virale, *Viața med.*, 1976, 23, 3.

* * * — Evaluări în terapia comei hepatice prin hepatită virală fulminantă, *Viața med.*, 1978, 25, 9.

* * * — Dificultăți și speranțe în profilaxia hepatitelor virale, *Viața med.*, 1981, 28, 8

* * * — Immuneglobulins for Protections Against Viral Hepatitis, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1977, 26, 52.

8.9. TRICHINELOZA

Conf. dr. CL. TAINDEL

Trichineloza este o boală parazitară acută, uneori cu evoluție gravă, determinată de *Trichinella spiralis*, transmisă la om prin consum de carne infestată de porc, urs sau mistert, insuficient supusă procesului termic.

8.9.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agentul etiologic este *Trichinella spiralis* (genul *Trichinella*, familia *Trichinellide*, clasa nematode). Acest parazit își desăvîrșește întreg ciclul de evoluție în aceeași gazdă, care este la început gazdă definitivă și apoi gazdă intermediară.

Trichineloza se întîlnește la diverse animale : porci, șobolani, urs, mistreț, mai rar la vulpi, cîini și pisici.

Ciclul biologic, la om, începe după ingerarea cărnii de porc (urs, mistreț), infestată cu larvele parazitului. Sub acțiunea sucului gastric, larvele sînt eliberate din chisturi și se fixează în vilozitățile din intestinul subțire, ajungînd uneori pînă la colon. Din aceste larve, se formează în 2—6 zile, viermii adulți ; masculii de circa 2 mm lungime și 40 μm grosime și femelele de 3—4 mm lungime și 60 mm grosime. După fertilizarea acestora, viermii masculi mor și sînt eliminați din intestin, iar femelele vivipare pătrund în grăsimea peretelui intestinal, unde după 6—7 zile ajung să depună deja embrionii (larve). O femelă de trichină poate depune în cursul vieții pînă la 10 000—15 000 de larve. Larvele măsoară 90—100 μm lungime și 6 μm lărgime ; ele trec în spaţiile limfatice, în canalul toracic şi ulterior în circulaţia sanguină, localizîndu-se apoi în diferite ţesuturi, mai ales în musculatura striată.

În masa musculară, larvele cresc, se răsucesc în spirală şi în 4—8 săptămîni ajung să se izoleze în chisturi de formă ovalară, cu o lungime medie de 0,6 mm şi o lăţime de 0,4 mm. În fiecare chist se găseşte de obicei o singură larvă. După circa 6 luni, chisturile se calcifică, fără ca larvele să moară ele putînd rămîne vii timp îndelungat.

La animale, larvele rămîn vii, şi — în cazul cînd carnea acestora este ingerată de om — ciclul reîncepe.

Epidemiologic. *Răspîndire.* Trichineloza există în toată lumea, dar este mai frecventă în zonele temperate şi reci.

În S.U.A., Canada şi Mexic, incidenţa purtătorilor de chisturi de *Trichinella* este foarte ridicată (13—20%, pe cadavre). Deoarece în aceste zone nu se practică controlul trichinoscopic al porcilor sacrificaţi în abatoare, se semnalează forme asimptomatice uşoare şi cu izbucniri epidemice rare. Consumul curent de preparate din carne de porc, parţial prelucrată termic, determină infectarea repetată a omului, cu un număr relativ redus de larve, întreţinînd local endemia. În zonele arctice, trichineloza este endemică, cu frecvente epidemii, din cauza consumului de carne de vînat crudă (urs, morsă) infestată masiv. În Europa, trichineloza există în toate ţările, dar izbucnirile epidemice sînt din ce în ce mai rare.

În ţara noastră, trichineloza la om apare sub formă de rare izbucniri epidemice cu caracter familial, generate de consumul de carne de porc necontrolată sau consum de vînat (mistreţ şi urs). Controlul trichinoscopic al cărnii a avut un efect pozitiv în scăderea morbidităţii prin trichineloză în ţara noastră.

Morbiditatea prin trichineloză nu se cunoaşte exact în nici o ţară, boala fiind confundată deseori cu alte afecţiuni ; de asemenea, nu toţi cei infestaţi prezintă manifestări clinice.

Izvorul de infecţie în natură este reprezentat de un număr mare de carnivore, omnivore şi rozătoare, ca : porcul, mistreţul, ursul, foca, morsa, vulpea, cîinele, pisica, şobolanul, şoarecele etc. Aceştia, de obicei, sînt purtători asimptomatici. Un rol important în întreţinerea acestei parazitoze îl au şobolanii, care sînt devoraţi de porci, vulpi etc. În menţinerea şi răspîndirea trichinelozei, porcul este factorul principal. La noi în ţară, infectarea porcinelor este în scădere, datorită examenului trichinoscopic, care este obligatoriu în abatoare.

Transmiterea la om se face prin consumul de carne infestată crudă sau insuficient prelucrată termic.

Receptivitatea faţă de trichineloză este generală. Trichineloza nu lasă imunitate la om.

8.9.2. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. După pătrunderea în circulaţie, larvele se fixează predominant în *muşchii striaţi.* Masele musculare cele mai intens parazitate sînt : diafragmul, maseterii, intercostalii, muşchii cefii şi ai spatelui, deltoidul, bicepsul, musculatura externă a globilor oculari etc. Larvele se dezvoltă și se închistează în mușchii striați. În alte țesuturi (sistemul nervos central, miocard, globi oculari), larvele sînt distruse și dispar.

Fibrele musculare din mușchii striați se edemațiază și își pierd striațiile musculare. În același timp, se produce și o inflamație interstițială, caracterizată prin edem, infiltrație celulară cu polinucleare și eozinofile, ceea ce explică edemul palpebral, erupțiile cutanate și eozinofilia sanguină.

O contribuție importantă o are *componenta alergică,* care apare după 2—3 săptămîni de la faza inițială, exprimată prin manifestări pulmonare alergice, tuse și spută hemoptoică, miocardită. Starea de hipersensibilizare are un rol important în manifestările generale și neurologice ale bolii, contribuind împreună cu factorii toxici și mecanici la patogenia bolii.

Alterarea capilară de natură alergică, favorizează trecerea apei și a albuminei din vase în spațiile interstițiale, ceea ce explică hipoproteinemia. Starea alergică în trichineloză este exprimată și prin creșterea IgE. Se produce totodată și hipoglicemie, precum și alterări profunde ale metabolismului celular, prin creșterea acidului lactic seric.

Anatomie patologică. În tubul digestiv, se constată enterită catarală cu hiperemie și subfuziuni hemoragice, edem și ulcerații ale mucoaselor, precum și congestie și hiperplazie a ganglionilor limfatici. În plămîni, se constată hemoragii și mici focare pneumonice, edem pulmonar, bronșită, infarcte pulmonare, embolii. Leziunile din miocard sînt de tip interstițial.

În sistemul nervos central, leziunile pot fi reprezentate prin leptomeningită, cu hipertensiunea L.C.R. Se pot evidenția noduli granulomatoși, cu celule gliale și adventiciale, mai ales în ganglionii bazali, măduvă și cerebel. Se mai pot produce și chemozis, edem retinian sau chiar hemoragie retiniană.

8.9.3. TABLOU CLINIC

În unele cazuri, infestarea fiind minimă, boala trece aproape neobservată (boală subclinică). Cînd însă infestarea este masivă și reactivitatea alergică a organismului este importantă, atunci boala se manifestă clinic.

Incubația în trichineloză variază de la 3 la 30 de zile (în medie 10—20 de zile).

Debutul, de cele mai multe ori, este brusc, cu frison, febră, cefalee, mialgii, edeme palpebrale, manifestări digestive și respiratorii. Uneori, febra crește treptat, ajungînd la 39—40°, în timp de 7 zile, motiv pentru care trichineloza poate fi confundată cu febra tifoidă.

Perioada de stare, care durează 20—30 de zile sau și mai mult, evoluează în 2 stadii :

— În primul stadiu, care durează aprox. 7 zile, tabloul clinic este dominat de *manifestări digestive* (parazitismul intestinal) : colici abdominale, grețuri, vărsături, diaree, inapetență. Starea generală se agravează, bolnavul devine febril, are astenie, cefalee. Spre sfîrșitul primului stadiu apar edemele și mialgiile.

— Al 2-lea stadiu, de diseminare sanguină a larvelor și de localizare în diverse organe, mai ales în musculatura striată, se caracterizează printr-o serie de manifestări importante.

Febra (39—40°) se menține în platou.

Durerile în masele musculare sînt intense. Acestea se tumefiază, cu o stare de tensiune dureroasă, cu dificultăți în mers, în masticație, la deglutiție și respirație. Mialgiile pot fi însoțite de rigiditate musculară cu imposibilitatea mișcărilor.

Edemele apar la pleoape, la scrot, la membrele inferioare. Edemul palpebral este însoțit de conjunctivită și de chemozis, mișcările ochilor devin dificile, dureroase ; poate să apară nistagmus sau globii oculari devin imobili, cu fixitatea privirii. Ulterior, edemul pleoapelor se poate accentua și se poate generaliza, cuprinzînd atît extremitățile cît și restul capului.

Erupțiile care pot să apară, sînt de tip urticarian sau scarlatiniform, pruriginoase, însoțite de artralgii.

Miocardita trichinelozică, complicație redutabilă, care apare uneori, este caracterizată prin palpitații, dispnee, asurzirea zgomotelor cardiace, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie și modificări ECG.

Manifestările *neuropsihice,* reprezentînd unele complicații, care pot să apară uneori, sînt variate : cefalee, apatie, confuzie mintală, meningită sau chiar encefalită cu tablou dementțial, cu tulburări de memorie grave și de judecată.

Manifestările *pulmonare* apar uneori, în cazuri grave, manifestîndu-se prin dispnee, dureri toracice, tuse iritativă cu spută hemoptoică, epistaxis repetat, edemul pulmonar acut, cu sfîrșit letal.

Perioada de convalescență coincide cu faza de închistare a larvelor și se caracterizează prin retrocedare treptată a manifestărilor clinice.

Forme clinice. Trichineloza evoluează sub diferite forme clinice, de la forme ușoare, forme atipice, forme comune, pînă la forme severe, cu fenomene toxice și neuropsihice.

Forma ușoară prezintă febră, cefalee moderată, edeme ușoare și trecătoare, stare de indispoziție și eozinofilie.

Forma medie, cea mai frecventă, prezintă febră, edeme faciale sau palpebrale, eozinofilie, mialgii.

Formele grave prezintă febră ridicată, edeme faciale și palpebrale accentuate, adinamie și alte tulburări neuropsihice, cardiovasculare și respiratorii, care dau bolii un caracter alarmant și uneori evoluția fatală.

Evoluție. În formele ușoare și medii, evoluția este în general bună, vindecarea obținîndu-se aproape de regulă. Boala clinică durează aprox. 6 săptămîni, uneori chiar 3—4 luni, după care evoluția este favorabilă, cu persistența durerilor musculare. În formele severe, mai ales cu complicații neurologice sau miocardice, prognosticul este rezervat.

Mortalitatea variază între 1 și 30%, fiind mai mare în caz de complicații (hemoragii, tromboflebite, miocardită, encefalită). În ultimul timp, letalitatea a scăzut pînă la 5—10%, în formele severe.

8.9.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe datele epidemiologice, date clinice și de laborator. Diagnosticul este relativ ușor în cursul izbucnirilor epidemice și dificil în cazurile sporadice.

Datele epidemiologice : consum de carne de porc (urs, mistreț), mai ales procurată din afara sectorului de stat, insuficient tratată termic ; apariția acelorași manifestări la mai multe sau toate persoanele, care au consumat aceeași carne.

Datele clinice au fost descrise.

Examene de laborator (indispensabile pentru diagnostic). Leucocitoza, cu *eozinofilie* importantă (între 10 și 75%), apare din a doua săptămînă de boală și se accentuează ulterior (normalizarea se realizează pînă la 6 luni).

Examene de laborator specifice :

— Intradermoreacția cu antigen de trichină, diluat 1/10 000, dă o reacție rapidă în 10—30 de minute, constînd dintr-o papulă albicioasă de 5 mm, înconjurată de o zonă de eritem. După 24 de ore, apare o reacție locală tardivă. Reacția este pozitivă în 85% din cazuri, între a 20-a și 30-a zi de boală, și rămîne pozitivă ani.

— Reacții serologice : reacția de precipitare cu larve vii (strict specifică, apare precoce), reacția de floculare cu bentonită, reacția de fixare a complementului, testul de aglutinare pe lamă cu trichină latex (pozitivă după 3—5 săptămîni de boală).

— Evidențierea larvei în mușchi, prin biopsie musculară, este cea mai sigură metodă de diagnostic. Aceasta trebuie efectuată începînd cu a 3-a săptămînă a bolii, putîndu-se face și în a 4-a săptămînă. Se recoltează fragmente din deltoid, biceps sau marele pectoral, care se examinează microscopic. Deseori, diagnosticul se poate face și prin identificarea larvelor parazitului în carnea ingerată, prin examen trichinoscopic.

Din a doua săptămînă de boală, apar creșteri ale unor enzime (TGP etc.).

Diagnostic diferențial. În faza inițială, cînd pe primul plan sînt *tulburările gastrointestinale*, trichineloza trebuie diferențiată de : toxiinfecții alimentare, enterocolite acute (cu diferite etiologii). În aceste cazuri, coprocultura poate stabili diagnosticul (vezi și *8.6.4.*).

Febra în platou din trichineloză poate fi confundată cu alte boli febrile, și anume : gripa sau alte viroze respiratorii, pneumonia, septicemii de variate etiologii (poartă de intrare, metastaze septice, hemocultură pozitivă), febra tifoidă sau febra paratifoidă (splenomegalie, leucopenie, hemoculturi și coproculturi pozitive), leptospiroză, bruceloza, tifosul exantematic.

Edemele feții și ale pleoapelor, cu hemoragii conjunctivale, pun problema diferențierii de : tusea convulsivă (accese caracteristice de tuse, leucocitoză cu limfocitoză), glomerulonefrite sau nefroze (examenul urinii și al sîngelui), edeme alergice, dermatomiozită, celulită a pleoapelor, edeme traumatice, înțepături de insecte.

Erupția tegumentară polimorfă trebuie diferențiată de bolile eruptive (vezi și *6.1.7.* și *6.2.5.*).

Eozinofilia marcată impune diferențierea de: parazitozele intestinale, dermatozele alergice, colagenoza, strongiloidoza, fascioloza, leucemia cu eozinofile.

Durerile musculare impun diferențierea de reumatismul articular acut, polimiozita, poliarterita nodoasă.

Complicațiile neurologice ale trichinelozei trebuie diferențiate de: meningite, encefalite, poliomielită, polinevrită.

8.9.5. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Se impune *repausul la pat* și o *dietă* bogată în calorii, cu multe glucide.

În *faza inițială* (intestinală) a bolii, sînt indicate spălăturile gastrice, după care se pot administra purgative active, care să antreneze mecanic eliminarea conținutului intestinal. Tot în această perioadă, se pot administra vermifugi de tip piperazină (*Nematocton*).

Tratamentul medicamentos etiologic se face cu *thiabendazol* (Mintezol), în doză de 50 mg/kilocorp/zi, în două prize, una după micul dejun, iar a doua după masa de seară, timp de 8—10 zile. Se obțin rezultate bune cu defervescență rapidă și îmbunătățirea stării generale. Reacțiile adverse ale thiabendazolului sînt destul de frecvente (pînă la 50%), și anume: greață, amețeli, exanteme. Nu este activ în trichineloza cronică.

Un tratament patogenic valoros este constituit de *hormonii corticosteroizi,* care au acțiune foarte favorabilă asupra fenomenelor alergice, mai ales în formele severe, cu febră mare, edeme pronunțate și fenomene neuropsihice. În faza precoce a trichinelozei, corticosteroizii cresc eficacitatea thiabendazolului. În faza de închistare a larvelor, corticosteroizii reduc activitatea thiabendazolului, ceea ce impune ca terapia cu cortizon să nu fie prelungită.

La terapie, se mai pot adăuga: soluții de glucoză, tonice cardiovasculare, analgezice, sedative.

Profilaxie. Trichineloza este o boală de declarare obligatorie și cu tratament obligatoriu, care se face de obicei în spital.

Ancheta epidemiologică este obligatorie pentru investigarea sursei de infecție a contacților și a suspecților. Este obligatorie aplicarea măsurilor îndreptate împotriva rezervorului de infestație, mai ales pentru profilaxia infestării porcilor.

Avînd în vedere importanța deosebită a șobolanului, pentru întreținerea parazitului și transmiterea acestuia la animalele domestice, deratizarea permanentă a fermelor de porci este o măsură foarte importantă. Deratizarea trebuie urmată de strîngerea cadavrelor de șobolan și incinerarea lor. Alimentația porcilor cu resturi rezultate din sacrificarea altor porci este strict interzisă. Este neindicat ca porcii să fie lăsați liberi, să vagabondeze, pe terenuri unde se pot găsi cadavre de animale.

De o importanță covîrșitoare în profilaxia trichinelozei este controlul cărnii și al produselor din carne.

Controlul trichinoscopic, obligatoriu în toate abatoarele, realizează o prevenire eficientă a trichinelozei. Cazurile care mai apar, la noi în țară, provin din tăieri particulare sau din consumul de carne de vînat (urs, mistreț).

Prelucrarea termică corespunzătoare (fierberea sau frigerea preparatelor din carne de animale suspecte sau necontrolate) asigură distrugerea larvelor. Distrugerea larvelor din carnea infestată se poate obține și prin refrigerație rapidă la —35° sau congelare și păstrare 3 luni la —18°.

Saramurarea și afumarea asigură numai distrugerea larvelor din straturile superficiale și deci nu este satisfăcătoare.

O măsură sigură pentru profilaxia trichinelozei este evitarea folosirii de carne provenită dintr-o sursă dubioasă și evitarea folosirii de produse din carne crudă (afumături sau mezeluri), din tăieri necontrolate de organele veterinare.

BIBLIOGRAFIE

BUȘILĂ V. și colab. — Cercetări privind trichinoza, *Microbiologia (Buc.)*, 1974, 1, 33.

BUȘILĂ V. și colab. — Clinica și terapia trichinozei, Manual de microbiologie, Buc., 1965, 3, 245.

COMPBELE W. — Steroid Combinations in treatment of trichinozis, *J. Amer. med. Ass.*, 1974, 230, 537.

* * * — C.D.C. Trichinosis surveileance in U.S.A., 1974.

DRĂGHICI O. și colab. — Observația unui focar de trichinoză, *Microbiologia (Buc.)*, 1976, 21, 99.

GHERMAN I. și colab. — Epidemie de trichinoză prin consumul cărnii de urs, *Microbiologia (Buc.)*, 1959, 5, 453.

GRAY — Trichinosis with neurologic and cardiac involvement, *Ann. intern. Med.*, 1962, 52, 230.

KEAN B. și colab. — Treatment of trichinosis with Thiabendazole, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 190, 852.

MELTZER L. și colab. — Trichinosis involvement in the central nervous system, *J. Amer. med. Ass.*, 1957, 1, 566.

NITSCHE W. — Trichinose, *Münch. med. Wschr.*, 1973, 115, 141.

NITZULESCU V. și colab. — Parazitologie clinică, Ed. medicală, București, 1964.

STONE O. și colab. — Thiabendazole probable cure of trichinosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 587, 536.

TEODOROVICI G. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

9. BOLI INFECŢIOASE CU POARTA DE INTRARE DOMINANTĂ TEGUMENTUL ŞI MUCOASELE

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL

9.1. TETANOSUL

Tetanosul este o boală infecţioasă acută gravă cu mortalitate ridicată, necontagioasă, determinată de toxina tetanică produsă la poarta de intrare de bacilul tetanic *(Clostridium tetani)*, toxină care difuzează în organism şi provoacă o contractură tonică generalizată şi crize de contracturi paroxistice.

În ţările care au introdus vaccinarea în masă cu anatoxină tetanică (cum este şi ţara noastră), s-a reuşit scăderea masivă a morbidităţii prin tetanos, ajungîndu-se la cifre minime. Ţările care nu au introdus imunizarea activă antitetanică, în special ţările tropicale, continuă să aibă o morbiditate ridicată şi o mortalitate ridicată, apreciindu-se că, în perioada actuală, se mai produc încă zeci de mii de decese prin tetanos într-un an în întreaga lume.

9.1.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE ŞI PATOGENIE

Etiologie. *Clostridium tetani* are o formă de bastonaş subţire, este grampozitiv, anaerob, mobil (cili peritrichi), cu un spor în unul din capete, ceea ce îi conferă aspectul de „beţişor de tobă“ sau de „ac cu gămălie“. Se dezvoltă pe toate mediile de cultură uzuale, în absenţa oxigenului atmosferic. Bacilul tetanic secretă *toxina tetanică*, extrem de puternică, conţinînd tetanolizina şi tetanospasmina, 2 exotoxine deosebite prin efectele lor patogenice şi prin proprietăţile lor antigenic specifice.

Formele vegetative ale bacilului tetanic nu rezistă mult timp la acţiunea factorilor fizici şi chimici. Sporii tetanici pot rezista ani la uscăciune şi adăpost de lumină, în bălegar, pămînt arabil, praf. Dacă sînt expuşi la aer, umiditate şi lumină solară, sporii sînt distruşi în 18 zile. Sporii rezistă la fierbere, ceea ce impune ca sterilizarea să se facă la autoclav, la căldură umedă sub presiune, la 120°, unde sporii sînt distruşi în 15—20 de minute. Sporii sînt rezistenţi la multiple antiseptice. Numai apa oxigenată 30% şi soluţiile puternice de hipermanganat de potasiu sînt eficiente, distrugînd sporii în cîteva minute.

Bacilul tetanic este un oaspete normal în intestinul bovinelor, cailor, oilor și ai altor animale domestice (păsări etc.). În unele regiuni ale globului, și omul poartă bacili tetanici în intestin.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Tetanosul este răspîndit în lumea întreagă, cu diferențe regionale, în legătură cu gradul de contaminare cu bacili tetanici a solului respectiv, cu existența rezervorului animal de *C. tetani,* cu ocupația, deprinderile și nivelul educativ sanitar al populației. Există zone unde nu există spori de bacili tetanici, zone în care bacilii tetanici se izolează rar și alte zone, mai ales cele rurale, unde există o mare densitate de spori de bacili tetanici în sol. Indicele de morbiditate cel mai înalt se întîlnește în zonele tropicale, regiuni cu climă caldă, urmată de zonele cu climă temperată. Regiunile rurale, populate cu turme de animale, unde predomină și agricultura dau o incidență mai mare de tetanos.

Sezon. Tetanosul este mai frecvent în iulie-august, incidența din timpul verii fiind de 3—4 ori mai mare decît în sezonul rece, aceasta fiind legată de traumatismele din timpul muncilor agricole, în gospodărie sau de obiceiul de a umbla fără încălțăminte.

Tetanosul este mai frecvent la băieți și bărbați, iar după profesiuni, mai des la agricultori și grădinari.

Receptivitate. Toate vîrstele sînt receptive la tetanos, dar mai des se îmbolnăvesc : nou-născuții, unde tetanosul este provocat de lipsa de igienă la naștere : persoanele tinere între 25 și 40 ani, care utilizează variate droguri, inocularea făcîndu-se prin injectarea nesterilă a drogului ; persoanele în vîrstă de peste 50 ani, în general, deoarece nu au fost prinse în programele de imunizare antitetanică.

Morbiditatea și *mortalitatea* prin tetanos se află încă la valori mari, în unele țări de pe glob, în special în cele cu nivel de trai scăzut și asistență medicală deficitară. În America Latină, de ex., morbiditatea este de zeci de ori mai mare decît în țările europene.

În țara noastră, datorită cuprinderii din ce în ce mai largi a populației în acțiunea de imunizare și a ridicării calității asistenței medicale în mediu rural, și creșterii nivelului educativ sanitar al populației, morbiditatea prin tetanos a scăzut treptat, ajungîndu-se în 1981 la 0,17 la 100 000 de locuitori.

Rezervorul de infecție. Sporii de bacili tetanici sînt foarte răspîndiți în natură, mai ales în pămînt, în conținutul intestinal al animalelor, mai ales al ierbivorelor și al omului. Introduși în tubul digestiv al ierbivorelor, odată cu furajele, sporii de bacili tetanici germinează, trec în forme vegetative, se multiplică imens și sînt eliminați apoi prin fecale în mediul extern. Sporii de bacili tetanici se găsesc în sol, atît la munte, cît și la șes, îndeosebi în solul îngrășat cu dejecte animale și acolo unde sînt crescute vite. Sporii tetanici sînt mai rari în solul regiunilor nelocuite și în păduri. Frecvența cea mai ridicată de spori este în praful de pe drumuri, curți și străzi, pe unde circulă și vite sau cai, de unde sporii pot fi introduși și în locuințele oamenilor.

Transmiterea tetanosului se face prin contact direct cu solul sau cu praful contaminat cu bacili tetanici cu spori. Sporii sînt introduși, de obicei, în plăgi traumatice, produse prin loviri de către animale, cu copitele sau cu coarnele, ori produse prin unelte sau prin înțepare (spini, așchii, cuie, pioneze etc.). Acestea reprezintă porți de intrare pentru tetanos.

Microtraumatismele, mai ales înțepăturile în plante, provocate de cuie, sticle, spini, pot constitui porți de intrare, care de multe ori sînt ignorate și nu se iau măsuri de profilaxie antitetanică. Accidentele de circulație sînt, de asemenea, modalități frecvente de pătrundere a sporilor tetanici în organism. Plaga ombilicală septică la nou-născut constituie poarta de intrare pentru tetanosul nou-născutului.

Teoretic, orice plagă murdărită cu pămînt sau cu praf poate fi tetanigenă. În trecut, tetanosul era declanșat mai ales în caz de plăgi importante, profunde, cu țesuturi mortificate, cu prezența de corpi străini în plagă. Astăzi, tetanosul apare mai frecvent după plăgi mici, neimportante, pentru care deseori medicul nici nu este consultat și deci nu se iau măsuri de profilaxie antitetanică. Astăzi, în plăgile importante, de cele mai multe ori, se aplică corect profilaxia specifică antitetanică, deci în perioada actuală tetanosul apare mai ales după plăgi minore : rosături de încălțăminte, înțepături în cuie, cu pioneze, panariții și hematoame subunghiale, arsuri infectate, ulcere varicoase infectate sau catgut contaminat, utilizat în intervenții chirurgicale.

Tetanosul nu se transmite de la om la om.

Imunitatea antitetanică obținută după boală este, de obicei, slabă sau absentă, deoarece cantitățile mari de toxină, care ar putea produce anticorpi și deci imunitate, determină de obicei îmbolnăviri mortale, iar cantitățile foarte mici, care lasă bolnavul să supraviețuiască, sînt insuficiente pentru determinarea imunității. Rezultă deci necesitatea ca bolnavilor să li se administreze anatoxină tetanică, pentru a se realiza o imunitate corespunzătoare. Altfel, fără aplicarea imunizării active, reîmbolnăvirile prin tetanos sînt posibile.

Patogenie. Sporii de bacili tetanici pătrund în organism printr-o *poartă de intrare,* care este constituită din : plăgi profunde, murdărite cu pămînt ; plăgi prin înțepături ; plăgi prin accidente de circulație ; plăgi cauzate prin căzături, la copil ; plaga ombilicală ; arsuri infectate ; injecții septice etc. În aprox 10—15% din cazuri, poarta de intrare rămîne necunoscută.

La locul de pătrundere, sporii se transformă în forme vegetative, care se înmulțesc imens de mult aici, infecția fiind deci cantonată numai la poarta de intrare, deoarece bacilul tetanic nu are putere invazivă.

La poarta de intrare, bacilii tetanici elaborează *exotoxina tetanică,* o neurotoxină cu o putere toxică considerabilă, responsabilă de toată simptomatologia bolii. Toxina tetanică are 2 componente : *tetanospasmina* (cu afinitate deosebită pentru sistemul nervos, pe care se fixează) și *tetanolizina.*

Răspîndirea toxinei prin sistemul nervos se face prin nervii periferici, vehicularea ei pe cale sanguină nu a fost dovedită și în general această cale este secundară.

Mecanismul de acțiune a toxinei tetanice asupra sistemului nervos se exercită la nivelul plăcilor motorii terminale din mușchi, la creier, la măduva spinării și la sistemul nervos simpatic.

Acţiunea toxinei tetanice asupra plăcilor nervoase motorii terminale din muşchi se manifestă prin interferarea transmisiei neuromusculare, prin inhibarea eliminării acetilcolinei de la formaţiile nervoase terminale către muşchi.

Efectul toxinei tetanice asupra măduvei spinării este similar cu al stricninei şi constă în tulburări ale reflexelor polisimpatice, care cuprind relaţiile interneuronale, ducînd la inhibiţia antagoniştilor. Efectul asupra plăcilor neuromotorii terminale din muşchi şi asupra măduvei spinării ar explica contractura tonică generalizată, semnul clinic cel mai important din tetanos.

Efectul toxinei tetanice asupra creierului s-ar datora fixării acesteia pe gangliozidele cerebrale, ceea ce ar duce la declanşarea crizelor de contracturi paroxistice din tetanos.

Efectul toxinei tetanice asupra sistemului nervos simpatic ar avea drept consecinţă : labilitatea tensiunii arteriale (hipertensiune în general), tahicardie, aritmia cardiacă, transpiraţiile profunde, hipercapnia, prin acţiunea crescută a catecolaminelor.

Se pare că toxina tetanică, prin nervii periferici, ajunge la nevrax, la neuronii motori periferici, iar de aici la plăcile motorii terminale din muşchi. Toxina tetanică ajunge mai repede la muşchi, pînă la care are de parcurs un drum mai scurt, aceasta este explicaţia apariţiei contracturii tetanice permanente mai întîi la nivelul musculaturii jgheaburilor vertebrale şi muşchilor maseteri, ceea ce determină trismusul şi contractura musculaturii coloanei vertebrale.

Cheltuielile energetice ale bolnavului de tetanos sînt considerabile, din cauza tonusului permanent în care sînt ţinuţi muşchii scheletici. Din această cauză, necesarul de calorii şi, mai ales, aportul de proteine trebuie să fie mult crescut.

Nu există leziuni specifice anatomopatologice în tetanos.

9.1.2. TABLOU CLINIC, COMPLICAŢII ŞI PROGNOSTIC

În raport cu importanţa şi gravitatea plăgii, precum şi cu starea imunologică (starea de rezistenţă), tetanosul poate evolua ca *tetanos generalizat* (atunci cînd plaga este gravă şi organismul nu este imun) sau ca *tetanos localizat* (cînd plaga este mică sau organismul are o stare de rezistenţă parţială).

Tetanosul generalizat. *Incubaţia,* extrem de variabilă, durează între 5 şi 14 zile, cu extreme de 1 zi pînă la peste 3 săptămîni. Durata incubaţiei variază, în raport cu intensitatea infecţiei tetanigene, şi anume : cu cît incubaţia este mai scurtă, înseamnă că infectia este mai masivă, cu producerea de toxină tetanică în cantitate mare şi, deci, forma clinică a bolii va fi gravă.

Debutul poate fi brusc : de obicei, este insidios prin : sensibilitate la frig, parestezii şi dureri la nivelul plăgii tetanigene, anxietate, tresăriri musculare, iritabilitate.

Perioada de invazie. Primul semn caracteristic, care apare în această etapă, este *trismusul,* adică imposibilitatea de a deschide gura, din cauza contracturii muşchilor maseteri. *Contractura musculară tonică,* apărută la maseteri, se continuă apoi la alţi muşchi scheletici voluntari, musculatura coloanei vertebrale cervicale. În decurs de 24—48 de ore, contractura tonică cuprinde toată musculatura coloanei vertebrale, apoi a mușchilor trunchiului și spatelui, ai abdomenului și ai membrelor.

Perioada de timp, care durează de la apariția trismusului pînă la *generalizarea contracturii tonice*, reflectă și gravitatea formei de tetanos. Această perioadă durează de obicei 1—4 zile. Cu cît generalizarea contracturii tonice permanente se face mai rapid (uneori ore), cu atît forma clinică a tetanosului este mai severă.

Perioada de stare a tetanosului generalizat este caracterizată prin contractura musculară tonică permanentă, prezența contracturilor paroxistice dureroase și tulburări funcționale și generale.

Contractura musculară tonică permanentă cuprinde musculatura coloanei vertebrale, a mușchilor abdominali, ai membrelor și ai feții.

Contractura musculaturii coloanei vertebrale impune bolnavului o atitudine particulară, după cum domină contractura la flexori sau la extensori și anume : *opistotonus*, poziție realizată prin contractura mușchilor spatelui și extensorilor trunchiului și membrelor inferioare, poziție în care bolnavul stă întins pe spate, în „arc de cerc“, sprijinindu-se pe cap și călcîi ; *emprostotonus*, cînd domină contractura flexorilor, bolnavul luînd poziția fătului în uter ; *ortotonus*, cînd contractura flexorilor și a extensorilor este egală, bolnavul avînd o poziție dreaptă, rigidă.

Contractura mușchilor abdominali conferă peretelui abdominal o duritate deosebită, fiind comparată cu o scîndură.

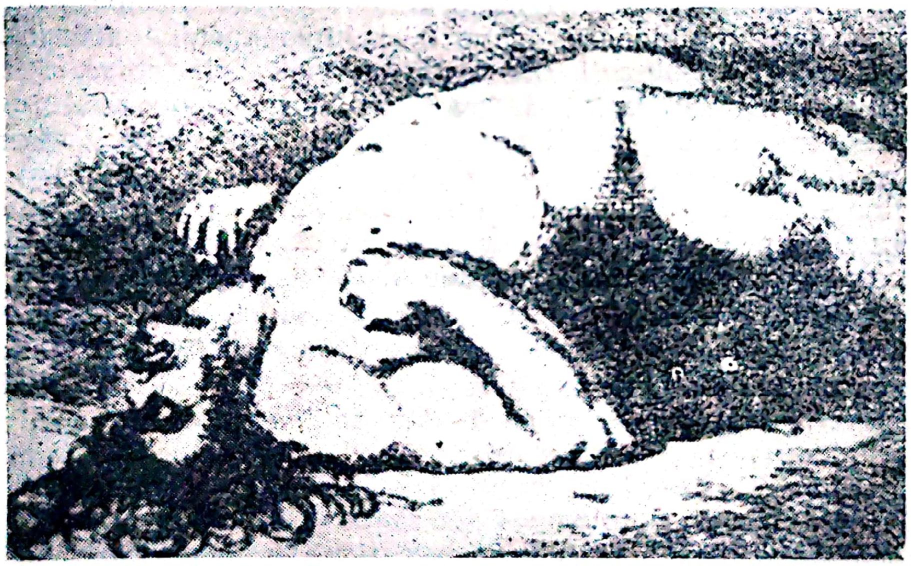


Fig. 9.1. — *Tetanos.* Opistotonus.

Contractura mușchilor feții conferă acesteia un aspect deosebit de „rînjet“, de rîs forțat, grotesc, produs prin contractura permanentă a mușchilor frontali, care produc încrețirea frunții, a mușchilor orbiculari ai pleoapelor, care țin pleoapele semiînchise și a mușchilor ridicători ai comisurii bucale.

Contracturile paroxistice sînt crize de contractură a musculaturii, care survin la orice excitație din afară, și apar ca rezultat al unei hiperexcitabilităţi exagerate a bolnavului. Aceste crize pot să apară la cei mai neînsemnaţi excitanţi vizuali, auditivi, cutanaţi, ca : lumină puternică, apariţia subită a unui zgomot sau chiar mişcarea bolnavului. Contracturile paroxistice se manifestă prin cuprinderea în contracturi şi a muşchilor, care nu sînt prinşi în contractura permanentă, şi prin intensificarea contracturii tonice permanente a muşchilor scheletici. Iniţial, aceste paroxisme apar rar, la intervale neregulate. Ulterior, acestea pot să apară mai frecvent şi pot fi mai prelungite şi mai dureroase. Cuprinderea în contractură a muşchilor respiratori (diafragm, intercostali), ca şi spasmul laringian pot conduce la tulburări respiratorii severe, cu asfixie, comă şi deces. În orice contractură paroxistică. bolnavul poate deceda. După criza de contractură paroxistică, bolnavul este epuizat, plin de sudoare. Frecvenţa, intensitatea şi durata crizelor de contractură paroxistică constituie şi factori de prognostic ai tetanosului. Cu cît acestea sînt mai frecvente, mai intense şi mai de lungă durată, prognosticul este mai sever.

Tulburări funcţionale şi generale. Senzoriul bolnavului este clar, bolnavul este conştient, inteligenţa rămîne intactă. Febra este de obicei mică sau lipseşte. În tetanosul grav, febra este foarte crescută. Cu cît boala este mai severă, manifestările generale sînt mai accentuate, şi anume : hipertermie, tahicardie, transpiraţii abundente. Acestea pot duce la tulburări umorale, cu deshidratare şi acidoză. De obicei, bolnavul are constipaţie, oligurie şi retenţie vezicală. Din cauza trismusului, bolnavul are tulburări de deglutiţie, care jenează alimentaţia şi hidratarea. Sînt prezente tulburări importante respiratorii : polipnee, semne de hipoventilaţie pulmonare, cianoză şi hipertensiune arterială.

Evoluţie. Bolnavii, care evoluează spre *vindecare*, sînt de obicei afebrili. După săptămîni de evoluţie, paroxismele scad în intensitate şi frecvenţă şi treptat dispar. Trismusul este semnul care persistă cel mai mult şi dispare ultimul.

Bolnavii, care evoluează spre *deces*, sînt de obicei hipertermici, cu contracturi paroxistice frecvente şi intense. În cele mai multe cazuri, decesul apare pînă în a 10-a zi de boală.

Tetanosul nou-născuţilor. Aceasta este una din cele mai grave forme de tetanos. Poarta de intrare este *plaga ombilicală*, infectată prin lipsa de asepsie la tratarea acesteia.

Incubaţia este de 3—10 zile, dar de obicei este scurtă. Primele tulburări care apar sînt *dificultatea în supt*, din cauza trismusului şi *ţipete* excesive. Curînd, apar *tulburări de deglutiţie* şi, ulterior, se instalează toată simptomatologia de *tetanos generalizat*, cu facies tipic, contractură generalizată şi crize paroxistice. Opistotonusul poate fi absent sau foarte discret. Mai pot apărea cianoza tegumentelor şi mucoaselor.

Evoluţia este în general gravă, cu o mortalitate de 60—80%.

Tetanosul localizat. Această formă este caracterizată prin *contracturi tonice permanente localizate* la un număr limitat de grupe musculare, în general apropiate de locul plăgii tetanigene.

Apare după o *plagă minoră*, pe un organism imunizat parţial. Boala este benignă, contractura persistă un timp şi dispare fără urmă.

Alteori, tetanosul localizat poate fi prima etapă în curs de evoluție către un tetanos generalizat.

Tetanosul localizat apare la membre sau la nivelul extremității cefalice.

Tetanosul localizat al membrelor este caracterizat printr-o contractură tonică, la membrul unde se află plaga tetanigenă.

Tetanosul cefalic se caracterizează prin contractura musculară localizată la față, asociată de obicei cu paralizii ale nervilor cranieni, mai ales perechile : III, IV, VII, IX, X, XII. Apare, în general, după plăgi în regiunea cefalică sau după otite medii. Forme clinice de tetanos cefalic :

— tetanosul cefalic cu paralizie facială (descris de Rose), caracterizat prin trismus și paralizie facială de aceeași parte cu plaga ;

— tetanosul cefalic cu diplegie facială ;

— tetanosul cefalic cu oftalmoplegie.

Tetanosul cefalic evoluează benign, dacă nu se generalizează.

Complicații : atelectazie pulmonară, pneumonie sau bronhopneumonie, emfizem mediastinal, pneumotorax, fracturi vertebrale sau tasări vertebrale cu gibozitate, leziuni ale limbii (în cursul paroxismelor).

Prognostic. Tetanosul continuă să fie o *boală gravă.* Deși au apărut metode noi de tratament, mortalitatea în tetanos se menține ridicată. Scăderea incidenței și a mortalității prin tetanos au mers paralel, rezultînd modificări puțin semnificative în procentul de mortalitate. Letalitatea a rămas mare, peste 50% la tetanosul tratat. La bolnavii care supraviețuiesc, vindecarea se realizează complet fără sechele.

Prognosticul este semnificativ influențat de următorii factori :

— *Vîrsta.* Mortalitatea cea mai mare aparține vîrstelor extreme ; astfel, în tetanosul nou-născuților și al persoanelor în vîrstă mortalitatea ajunge la 66,6%.

— *Incubația.* Cu cît incubația este mai scurtă, cu atît mortalitatea este mai mare.

— Perioada de *generalizare* a contracturii permanente, dacă este sub 48 de ore, indică un prognostic sever.

— *Febra.* Hipertermia este semn de gravitate.

— *Calitatea îngrijirilor* este de o mare importanță în evoluția tetanosului. Au rol favorabil : reducerea zgomotului, a mișcărilor bolnavului, introducerea unei sonde nazogastrice pentru hrănirea bolnavilor și prevenirea pneumoniei de aspirație, introducerea unei sonde vezicale, întreținerea curată a tegumentelor.

În tetanosul netratat, decesul este regula.

Cauza morții, în tetanos, este complexă : acțiunea toxinei asupra centrilor bulbari, asfixia în cursul unui paroxism sau spasm glotic, precum și sincopa cardiacă.

9.1.3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se poate stabili pe următoarele semne : *trismusul, contractura tonică generalizată,* eventual prezența contracturilor paroxistice, traumatism în antecedentele apropiate. Izolarea bacilului tetanic din plagă poate confirma diagnosticul, dar foarte des această izolare este negativă. Electromiograma poate aduce unele elemente diferențiatoare de unele afecțiuni neurologice.

Uneori, există dificultăți de diagnostic în tetanosul localizat, dar examenul atent general al copilului ne ajută.

Diagnosticul diferențial. Trismusul, la debutul bolii, poate fi ușor diferențiat prin examenul local, de alte cauze, care îl pot provoca, și anume :

— angina severă ;

— flegmonul periamigdalian ;

— abcesul molarului de minte ;

— artrita temporomandibulară (dureri la mișcările în această articulație) ;

— parotidita epidemică și parotidita supurată (tumefacția lojei sau a lojelor parotidiene) ;

— stomatitele severe, herpetice sau aftoase (dureri atroce, care fac imposibilă deschiderea cavității bucale).

Contractura tonică generalizată, din perioada de stare, trebuie diferențiată de următoarele boli :

— meningita acută, purulentă sau cu lichid clar (sindrom meningian, lipsește trismusul, lipsesc contracturile paroxistice, modificări semnificative ale L.C.R.) ;

— encefalita acută de diferite etiologii (alterarea senzoriului, fenomene neurologice de localizare, lipsa paroxismelor, modificări ale L.C.R. și EEG) ;

— rabia (lipsește contractura tonică permanentă și trismusul ; prezența de tulburări psihice, hidrofobie și aerofobie, în antecedente plagă prin mușcătură de animal) ;

— tetania (lipsește trismusul, spasm carpopedal, laringospasm, convulsii, hipocalcemie) ;

— intoxicație cu stricnină (stare de relaxare între paroxisme ; de obicei, trismusul este absent sau apare tîrziu ; lipsește febra) ;

— intoxicații medicamentoase, mai ales cu fenotiazine (mai ales *Emetiral).* Printre fenomenele extrapiramidale, sînt prezente și grimase ale feții, torticolis și rigiditatea musculaturii. Toate aceste fenomene dispar odată cu întreruperea medicamentului.

9.1.4. TRATAMENT

Deși s-au făcut progrese terapeutice mari, mortalitatea prin tetanos nu a fost semnificativ modificată. Scăderea totuși a mortalității de la 50—60% la 30%, obținută de unii autori, se datorește aplicării unor măsuri de terapie intensivă.

Tratamentul în tetanos se conduce după *principii* inspirate din mecanismul patogenic al acestuia și analizarea cauzelor de deces prin tetanos, avînd în vedere următoarele obiective de bază :

— neutralizarea toxinei circulante și împiedicarea formării de noi cantități de toxină, prin tratament etiologic și chirurgical ;

— prevenirea apariției contracturilor paroxistice, care pot duce la deces ;

— asigurarea unor îngrijiri intensive, constante și permanente, pentru păstrarea în viață a bolnavului, știindu-se că celula nervoasă elimină singură, prin metabolismul propriu, toxina tetanică, fixată deja în momentul începerii terapiei.

Tratamentul etiologic urmărește :

— neutralizarea imediată a toxinei tetanice circulante, prin administrarea de *antitoxină tetanică* (ser antitetanic sau imunoglobuline umane specifice anti-tetanos) ;

— eliminarea focarului tetanigen, prin *excizie chirurgicală ;*

— împiedicarea dezvoltării bacililor tetanici, cînd plaga nu este cunoscută, prin administrarea de *substanțe antimicrobiene* active.

Serul antitetanic purificat și concentrat se administrează cît mai precoce, pe cale intramusculară (2/3) și intravenoasă (1/3), în doză unică de 10 000 U.A.I., în tetanosul nou-născutului și de 20 000—30 000 U.A.I., în tetanosul copilului. Antitoxina tetanică din serul antitetanic nu are nici o acțiune asupra toxinei tetanice fixată pe celulele sistemului nervos. Din acest motiv, eficacitatea antitoxinei este pusă la îndoială de unii autori, mai ales că este administrată după apariția manifestărilor, care arată că toxina tetanică s-a fixat pe sistemul nervos central. Totuși, s-a constatat în mod sigur o evoluție mai bună a bolnavilor, cărora li s-a administrat antitoxină tetanică.

Antitoxina tetanică poate fi administrată, cînd este posibil, mai bine, sub formă de *imunoglobuline umane specifice anti-tetanos,* în doză unică de 3 000—6 000 U.A.I. intramuscular, evitîndu-se astfel reacțiile postserice.

Deoarece tetanosul nu determină o imunitate, după epuizarea imunității pasive date de antitoxina tetanică, se impune imunizarea activă cu *anatoxină tetanică*. Se administrează cîte 0,5—1 ml anatoxină tetanică purificată și adsorbită (ATPA), intramuscular, la 5 zile interval, de 4 ori, prima fiind administrată în a doua zi după administrarea serului și în altă regiune anatomică.

Suprimarea focarului tetanigen se face prin excizie chirurgicală. cînd plaga tetanigenă este cunoscută. Se adaugă antibioticoterapie. Cînd plaga tetanigenă nu este cunoscută se face numai tratamentul antibacterian. Suprimarea focarului tetanigen prin metode chirurgicale cuprinde toaleta atentă a plăgii, în vederea suprimării condițiilor de anaerobioză, prin debridarea plăgii, excizia țesuturilor devitalizate și extragerea corpilor străini. Intervenția chirurgicală se face după administrarea antitoxinei tetanice și sub tratament antibacterian.

Tratamentul antibacterian urmărește inhibarea dezvoltării bacilului tetanic, cînd focarul sau focarele tetanigene nu pot fi excizate chirurgical și persistă pericolul formării de noi cantități de toxină tetanică. Se utilizează *penicilina G,* în doză de 1 200 000 U.I./zi, în subdoze egale, la 6 ore, intramuscular sau intravenos, sau *ampicilina,* în doză de 100 mg/kilocorp/zi, în subdoze egale, la 6 ore interval. În caz de sensibilizare la penicilină, se utilizează *eritromicina propionil,* în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, pe cale orală pe sondă nazogastrică, sau *eritromicina lactobionat,* pe cale parenterală.

Tratamentul antibacterian se continuă timp de 10 zile.

Sedarea și prevenirea contracturilor paroxistice reprezintă măsuri terapeutice de importanță vitală pentru bolnav. Pentru realizarea acestor deziderate, se iau măsuri stricte pentru evitarea excitanților de orice fel, care pot declanșa crize de contractură paroxistică. Copiii trebuie așezați în saloane liniștite și întunecoase, urmărindu-se reducerea la minimum a excitanților auditivi, vizuali sau tactili. Se evită orice manevră sau mișcări inutile. Se instalează o sondă nazogastrică permanentă, pentru alimentație, și un cateter urinar, pentru controlul diurezei. Bolnavul trebuie supravegheat permanent, zi și noapte, și nu trebuie lăsat singur niciodată.

Pentru sedare, se pot folosi mai multe medicamente. Medicamentul ideal ar trebui să stăpînească paroxismele, să reducă contractura musculară tonică permanentă, să nu deprime respirația și să aibă efecte asupra conștienței, diminuînd anxietatea, dar lăsînd copilul conștient și cooperant.

Diazepamul, care este cel mai utilizat, se administrează parenteral, în doză de 8 mg/kilocorp/zi, la copilul sub 2 ani vîrstă, în subdoze de 2—3 mg, la fiecare 3 ore. La copiii în vîrstă de 2—5 ani, doza este de 10—40 mg/kilocorp/zi. Cînd este posibil, diazepamul se administrează pe cale orală. Diazepamul diminuă starea de contractură tonică, rărește și atenuează contracturile paroxistice, nu deprimă respirația și are o toxicitate slabă, fiind bine suportat.

La nevoie, se administrează *fenobarbital,* în doză de 5 mg/kilocorp/zi, intramuscular, eventual în alternanță cu diazepamul.

Alte sedative care pot fi utilizate (la nevoie) : *clorpromazina (Clordelazin),* în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, pe cale orală ; *cloral hidrat,* în clismă, 0,5 g/an vîrstă/zi.

Asocierea sedativelor poate crește deprimarea centrului respirator și, din această cauză, trebuie făcută cu grijă, urmărindu-se îndeaproape efectele secundare imediate.

Traheostomia este indispensabilă, în următoarele situații :

— cînd sedarea intensă și tulburările de deglutiție, ca și laringospasmul, duc la obstruarea căilor respiratorii și la tulburări respiratorii ;

— cînd se produc contracturi paroxistice prelungite ale mușchilor respiratori și este indicată respirația asistată ;

— în forma comatoasă.

Traheostomia permite aspirația secrețiilor care pătrund în arborele traheobronșic și o administrare mai eficientă de oxigen. Traheostomia poate fi urmată de instalarea unei *proteze respiratorii mecanice.* Pentru a fi eficace, traheostomia trebuie practicată precoce, atunci cînd copilul mai este în stare să suporte intervenția.

Respirația asistată și *curarizarea musculaturii* sînt indicate în formele foarte severe de tetanos, cînd contracturile paroxistice nu mai pot fi stăpînite cu dozele netoxice de sedative. În această situație, se practică curarizarea, adică paralizia musculaturii cu relaxante musculare (tip curara), fiind obligatorie instalarea respirației asistate, deoarece în acțiunea de curarizare intră și musculatura respiratorie.

Tratamentul cu *oxigen hiperbaric* nu a dat rezultate satisfăcătoare, deoarece există pericol de edem pulmonar acut, iar camera hiperbară este greu de suportat.

Nou născut hrat etrapat + alim + deshid ([illegible])

Reechilibrarea hidroelectrolitică trebuie să stea în atenție, în mod permanent, avînd în vedere pierderile prin transpirație, precum și dificultatea hidratării și alimentării copilului.

Nutriția copilului cu tetanos trebuie să fie bine urmărită, asigurînd un număr suficient de calorii pe zi, avînd în vedere consumul mare de energie, prin contractura tonică permanentă și prin contracturile paroxistice. Necesarul de alimente se administrează pe sondă nazogastrică și se completează la nevoie prin alimentația parenterală cu soluție de glucoză și aminoacizi. La nou-născut se administrează pe sondă sau cu pipeta lapte de mamă. (gavaj)

Măsurile terapeutice în tetanos sînt multiple și complexe. Pentru a avea o acțiune cît mai eficientă diversele măsuri terapeutice, trebuie aplicate la început în următoarea ordine :

— sedarea pentru stăpînirea contracturilor paroxistice ;
— administrarea antitoxinei tetanice ;
— începerea administrării antibioticelor ;
— excizia plăgii.

9.1.5. PROFILAXIE

Măsuri în focar. Tetanosul se declară obligatoriu nominal și se spitalizează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase, deși bolnavii nu sînt contagioși. Ancheta epidemiologică este obligatorie, pentru a reliefa dacă bolnavul a fost vaccinat sau dacă s-au luat măsurile profilactice obligatorii după traumatismul suferit. La nou-născuți, se cercetează dacă mama a fost vaccinată complet antitetanic și dacă a avut asistență medicală la naștere.

Măsurile de profilaxie generală au în vedere evitarea traumatismului de stradă, în agricultură, și măsuri de educație sanitară, privind riscurile infecției tetanice, pentru orice plagă murdărită cu pămînt sau cu praf.

Profilaxia specifică se face prin *vaccinare antitetanică* în masă a copiilor cu trivaccin (diftero-tetano-pertussis), în felul următor : primovaccinarea se face, la vîrsta de 3 luni, cu 3 doze de 0,5 ml, la 4 săptămîni interval ; revaccinarea I se face după 6 luni de la terminarea primovaccinării ; revaccinarea a II-a se face după 18 luni de la revaccinarea I ; revaccinarea a III-a se face la vîrsta de 6—7 ani, cu bivaccin (diftero-tetanic), 0,5 ml intramuscular ; revaccinarea a IV-a se face la vîrsta de 13—14 ani, cu bivaccin diftero-tetanic 0,5 ml intramuscular.

Vaccinarea antitetanică este în general bine suportată și foarte eficientă, realizînd imunizarea la peste 95% dintre cei vaccinați.

Gravidele nevaccinate fac primovaccinarea completă antitetanică cu anatoxină tetanică purificată și adsorbită (ATPA), în luna a IV-a de graviditate. Gravidele vaccinate anterior, primesc un rapel de 0,5 ml ATPA în luna a VI-a.

Pentru *profilaxia tetanosului la nou-născut*, se vor îndruma mamele să nască la maternitate, în condiții igienice, și să fie vaccinate antitetanic, după cum s-a arătat mai sus.

Conduita profilactică în caz de rănire. De la caz la caz, în raport cu graviditatea plăgii și cu starea de imunitate antitetanică a copilului, se procedează astfel :

— la copiii vaccinați și revaccinați antitetanic, imediat după rănire, se practică asanarea chirurgicală a plăgii, dezinfecție cu bromocet sau cu apă oxigenată, tratament cu antibiotice 10 zile și rapel cu 0,5 ml ATPA intramuscular ;

— la copiii incomplet vaccinați antitetanic (o injecție de ATPA cu peste 14 zile înainte de accident), se face asanarea chirurgicală a plăgii, aseptizarea plăgii, tratament cu antibiotice, 0,5 ml ATPA intramuscular, 3 administrări la 14 zile interval ;

— la copiii nevaccinați sau cu antecedente nesigure în această privință sau care au primit o singură doză de ATPA cu mai puțin de 14 zile înainte de accident, în cazul plăgilor grave, se face asanarea chirurgicală a plăgii, tratament cu antibiotice, antitoxină tetanică (ser antitetanic 1 500—5 000 U.A.I. sau imunoglobine umane specifice antitetanos 250—500 U.A.I.), ATPA 3 inoculări a 0,5 ml, la 14 zile interval; în cazul plăgilor ușoare, se face toaleta plăgii, tratament cu antibiotice și ATPA de 3 ori cîte 0,5 ml, la interval de 14 zile.

BIBLIOGRAFIE

BICENKO B. D. — La tétanos à l'échelle mondiale, *Méd. et. Hyg. (Genève)*, 1966, 741, 702.

BUȘILĂ V. — Contribuții la fiziopatologia și terapia tetanosului nou-născuților, *Pediatria (Buc.)*, 1956, 4, 353.

COLE L., YOUGMAN H. — Treatment of Tetanus, *Lancet*, 1969, I, 1 017.

GOULION M. și colab. — Tetanus frustes et tétanus partieles, *Rev. Prat. (Paris)*, 1960, 5, 487.

JOHNSON D. — Fatal Tetanus after Prophylaxis with Human Tetanus Immune Globulin, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 207, 1 519.

KLOETZEL K. — Clinical Patterns in Severe Tetanus, *J. Amer. med. Ass.*, 1963, 185, 559.

LISSAC J. și colab. — Le tétanos après 70 ans, *Presse. méd.*, 1964, 72, 817.

MACRAE J. — Tetanus, *Brit. med. J.*, 1973, 1, 730.

MEIRA A. — Duration of Immunity after Tetanus Vaccination, *Lancet*, 1973, II, 659.

MILLEDGE J. — Hyperbaric Oxygen Therapy in Tetanus. *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 203, 975.

KRUGMAN S. — Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby, 1981.

PASCALE L. și colab. — Treatment of Tetanus by Hyperbaric Oxygen, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 189, 408.

PATEL C. J. — Relapse after Tetanus, *Lancet*, 1969, II, 902.

PENCEA I. și colab. — Prophylaxie du tétanus chez les nouveaux nés par vaccination des femmes enceites, *Arch. roum. Path. exp.*, 1965, 24, 231.

STALLKAMP B. și colab. — Zum aktuellen Stand der Tetanus-Prophylaxe, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 2 579.

SPÎNU I., BITTNER J. — Tetanosul, Ed. medicală, București, 1975.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

TREMOLIÈRES F. și colab. — Depenses énergétiques et azotées au cours du tétanos, *Nouvelle Presse méd.*, 1974, 15, 943.

VOICULESCU M., DANCU I. — Formele clinice în tetanos, *Viața med.*, 1964, 18, 1 207.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.
* * * — Antitoxin in the Treatment of Tetanus, *Lancet*, 1976, I, 944.
* * * — *Buletinul Ministerul Sănătății*, 1978, nr. 6, p. 45

9.2. CĂRBUNELE

Cărbunele, antraxul sau dalacul este o boală infecțioasă și transmisibilă a animalelor, determinată de *Bacillus anthracis*, care se poate transmite la om, la care se manifestă sub două forme principale : *cărbunele extern* (cutanat) și *cărbunele intern* (visceral).

9.2.1. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agentul cauzal al bolii, bacteridia cărbunoasă sau *Bacillus anthracis* face parte din genul *Bacillus*, familia *Bacillaceae*. Este un bacil lung de 3—8 μm, grampozitiv, imobil, cu capetele tăiate drept, care apare izolat sau în lanțuri scurte. Este aerob, sporulat și capsulat. Se dezvoltă cu ușurință în condițiile uzuale. Sporulează, în condiții nefavorabile multiplicării formei vegetative, pe medii sărace în albumină și numai în prezența oxigenului, la temperaturi între 15 și 40°.

Sporii sînt foarte rezistenți, rămînînd în organismul animal, în produsele acestuia, pe păr și piele sau în pămînt timp de ani. Sporii rezistă la căldură uscată la 150°, timp de 1/2—1 oră. Ei pot fi distruși prin fierbere, timp de 10 minute, prin autoclavare în 15 minute sau prin formol 10% în 15 minute.

În sol, la adîncimi mai mari de 2 m, sporularea nu mai are loc. Sporii germinează în condiții de umiditate, abundență de principii nutritive, la temperaturi cuprinse între 0 și 37°C și prin inoculare la animale sensibile (șoareci, cobai și iepuri).

Forma vegetativă nu rezistă la uscăciune, la lumina solară, la înghețuri și dezghețuri repetate ; moare la 56°C în 60 de minute. Este sensibilă la antiseptice uzuale.

Sensibilitatea la antibiotice a bacilului cărbunos este destul de mare, fiind sensibil la : penicilină, eritromicină, ampicilină, gentamicină, cloramfenicol.

Epidemiologie. La animale, antraxul este răspîndit pe toată suprafața globului, întîlnindu-se cu o frecvență mai ridicată, mai ales în țările cu caracter agricol și producție de animale din Asia (India, Iran, Irak), Orientul Mijlociu (Turcia), Africa și America de Sud. Se înregistrează cazuri în special în localitățile care utilizează apele de scurgere de la industria care prelucrează produse animale.

La om, morbiditatea este mai mare în țările unde există și o morbiditate mare la animale. După al doilea război mondial, cărbunele a scăzut evident în toată lumea, ca urmare a măsurilor profilactice întreprinse, devenind o boală profesională. Îmbolnăvirile apar sporadic, izolat sau grupate, în jurul izvorului de infecție, mai ales prin manipularea și consumul unor animale bolnave.

În țara noastră, morbiditatea este redusă, scăzînd continuu în ultimii ani, ajungînd în 1981 la 0,18 la 100 000 locuitori, fiind afectați mai ales adulții și mult mai rar copiii.

În țările industriale, cărbunele are un caracter profesional, afectînd pe lîngă agricultori și zootehnicieni, mai ales muncitorii industriali, care manipulează animale sau produsele acestora (lîna, piei, păr, făină de oase).

Rezervorul de infecție. În majoritatea cazurilor, infecția cărbunoasă umană este de origine animală, iar pentru animale originea este solul sau apele. Contaminarea solului se realizează prin intermediul produselor patologice ale animalelor bolnave : fecale, mai ales sanguinolente, urină, secreții faringiene și sîngele animalelor sacrificate. Cadavrele deschise, îngropate ulterior, duc sporii în profunzimea solului, de unde aceștia pot fi readuși la suprafață de către rîme sau melci. Sfîșierea cadavrelor de către carnivore și păsări răpitoare permite răspîndirea sporilor în mediul înconjurător. Animalele ierbivore contractează antraxul păscînd iarba și bînd apă contaminată. Animalele cel mai frecvent afectate de cărbune sînt : bovinele, ovinele, caprinele, cabalinele și foarte rar porcinele. Păsările sînt rezistente la boală, dar pot elimina bacili cărbunoși prin excrete. Produsele contaminate ale animalelor sînt : carnea, pielea, păr, lînă, făină de oase.

Izvorul de infecție pentru om este deci reprezentat de animalele bolnave și cadavrele lor.

Transmiterea la om se face prin contact direct cu animale bolnave sau cu produsele lor, infecția cutanată realizîndu-se în general la nivelul unei mici escorații a tegumentelor. O altă cale pentru infecția cărbunoasă este calea respiratorie, prin inhalarea de spori de bacili cărbunoși, în cazul muncitorilor din industria de cărbune de oase, sau de lînă pentru plăpumari, tapițeri. Și calea digestivă poate fi poartă de intrare, prin consumarea de carne contaminată, insuficient prelucrată termic.

După modul de transmitere, se distinge antraxul profesional și antraxul neprofesional.

Antraxul profesional poate fi agricol și industrial. Antraxul agricol se manifestă cel mai des prin pustula malignă și este contractat de obicei prin manipulările legate de îngrijirea animalelor la ciobani, grăjdari, îngrijitori de animale, măcelari, medici veterinari. Antraxul industrial este semnalat în țările cu industrie de prelucrare a pieilor, lînei, părului (în special de capră), oaselor, coarnelor și fildeșului, provenite din zone enzootice. Ca manifestări clinice, domină cărbunele cutanat și cărbunele pulmonar.

Antraxul neprofesional este semnalat mai ales printre cei care manipulează carne contaminată sau lînă contaminată. De asemenea, persoanele care poartă guler de blană, cojoace, mănuși, căciuli, șaluri de lînă sau care folosesc pensule de păr de cal sau capră, perii de haine, pensule de bărbierit, portofele făcute din piele de capră provenind din produse contaminate, pot face pustulă malignă.

Infecția cărbunoasă *interumană* este foarte rar întîlnită.

Imunitatea produsă de infecția cărbunoasă este specifică.

9.2.2. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. *Pătrunderea în organism* a sporilor de cărbune se face prin tegument, mucoasă respiratorie sau digestivă. În aceste locuri, sporii germinează rapid, dînd naştere în cîteva ore la forme vegetative. Bacilii cărbunoşi, astfel formaţi, se înconjură de capsulă, care împiedică fagocitoza, neutralizează proprietăţile bactericide umorale, conferindu-le astfel o putere invazivă. Bacilii cărbunoşi lipsiţi de capsulă nu pot produce septicemii, prin lipsă de putere invazivă, ei pot produce numai edemul local.

Bacilii cărbunoşi secretă în mod obişnuit o *toxină,* care constituie elementul esenţial în patogenia cărbunelui. S-a putut elucida că acest produs toxic conţine 3 fracţiuni : fracţiunea I, care conferă bacililor proprietatea de a produce edem ; fracţiunea a II-a, care reprezintă factorul imunizant şi netoxic ; fracţiunea a III-a, care este factorul toxic cu acţiune letală. Fracţiunea a II-a stimulează formarea de anticorpi în organismul infectat.

Moartea prin antrax este produsă prin mai multe mecanisme : obliterarea de către germeni a capilarelor (un număr imens de germeni, 1—2 miliarde/ml), ceea ce duce la deces prin anoxia rezultată ; producerea de fenomene toxice, îndeosebi la nivelul sistemului nervos vegetativ.

Unele tulpini au proprietăţi puternic edematogene (edem mare local şi imunitate, fără a determina septicemie), alte tulpini nu sînt edematogene, nu posedă patogenitate, dar nici nu sînt imunizante, alte tulpini au însuşiri puternice toxice şi invazive.

Anatomie patologică. Leziunile tisulare în cărbune se caracterizează prin *procese edematoase, hemoragice* şi *necrotice.*

Pustula malignă prezintă o necroză centrală, în care se pun în evidenţă numeroşi germeni şi un infiltrat periferic, format din celule, exsudate hemoragice şi depozite de fibrină în tegument şi ţesutul subcutanat.

În *septicemie*, splina este hipertrofiată şi moale. În *formele pulmonare,* se constată infiltrate hemoragice pe mucoasa traheobronşică.

În *formele digestive*, pe mucoasa gastrică şi a intestinului subţire şi a colonului, se constată plăci edematoase cu centrul negricios. Ganglionii mezenterici sînt tumefiaţi cu aspect hemoragic.

Meningele este în meningoencefalita cărbunoasă intens hiperemiat, cu hemoragii intense pe creier.

9.2.3. TABLOU CLINIC

Antraxul la om se prezintă sub 2 aspecte : *cărbunele extern* sau *cutanat* şi *cărbunele intern* sau *visceral,* care include forma pulmonară, forma digestivă şi forma meningoencefalitică. Cărbunele intern este însoţit întotdeauna de septicemie.

Cărbunele cutanat. Are 3 forme : *pustula malignă, edemul malign* şi *forma buloasă.* Cărbunele extern este cea mai frecventă formă de cărbune, reprezentînd 95—98% din totalul cazurilor de antrax uman.

Infecția se face la nivelul unei mici eroziuni cutanate, mai ales la părțile descoperite ale pielii (față, gît, membre). Nu s-au constatat leziuni cărbunoase pe nas sau pe pielea păroasă a corpului.

Incubația este în medie de 2—3 zile, cu limite între 1 și 7 zile.

Pustula malignă. Pe tegument, la locul de pătrundere a infecției, apare o maculopapulă de 2—4 mm, însoțită de prurit. În 24 de ore, în centrul papulei, ia naștere o veziculă cu un conținut seros sau sanguinolent, care se sparge apoi, în dreptul ei dermul rămînînd descoperit, uscat. În ziua următoare, locul se transformă într-o *escară* brună-neagră, nedureroasă. Țesutul subcutant de sub escară se infiltrează prezentînd un *edem* dur. În jurul țesutului necrotic, se formează un cerc, *o coroană de vezicule* de dimensiunea bobului de linte, coroana Chaussier. De jur împrejurul pustulei, pe o distanță variabilă ca întindere, de la cîțiva cm pînă la zeci de cm, se constituie un *edem moale, gelatinos,* ale cărui limite se pierd pe nesimțite în țesutul sănătos. Tegumentul regiunii edemațiate apare de obicei palid.

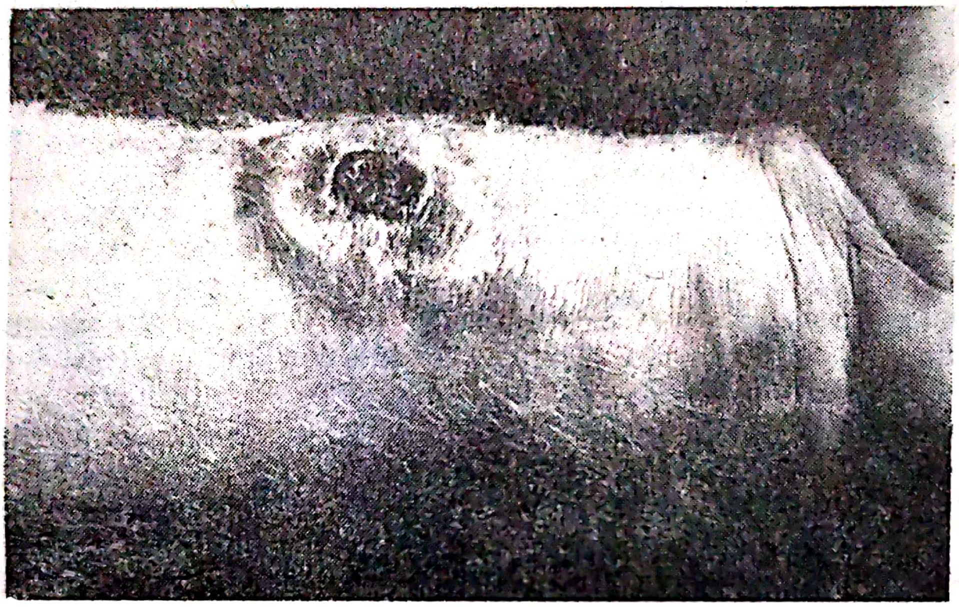


Fig. 9.2. — Cărbune cutanat (pustulă malignă).

Regiunea afectată este puțin dureroasă atît spontan, cît și la palpare. *Ganglionii regionali* sînt tumefiați și ușor dureroși.

De obicei, pustula este unică. Rareori, se întîlnesc cazuri cu pustule multiple în aceeași regiune sau în regiuni diferite.

Fenomenele generale constau în *febră,* în jur de 38°, cefalee, inapetență, insomnie, frisoane. Leucocitoza este de 10 000—20 000 mm^3 cu polinucleoză.

La majoritatea bolnavilor, după 4—5 zile de la debut, manifestările generale se atenuează și dispar. Manifestările locale se reduc treptat, veziculele din jurul escarei se golesc de conținut. Țesutul de necroză uscată se menține încă 2—3 săptămîni, timp în care necroza se delimitează de țesutul sănătos și se desprinde treptat de la periferie spre centru. După desprinderea crustelor, pe locul ulcerației se formează o *cicatrice* albă, elastică.

Într-o pustulă malignă, cu bacili cărbunoşi virulenţi, edemul se extinde devenind uneori enorm. Simptomele generale se intensifică şi evoluţia se face către septicemie, cu: hipertermie, frisoane, cefalee intensă, dureri epigastrice, inapetenţă, vărsături, splenomegalie. Se poate instala colaps periferic, oligoanurie, hipotermie şi sudori reci. Fără tratament, septicemia duce la sfîrşit letal în 3—5 zile.

Edemul malign constituie forma gravă a cărbunelui cutanat. Tabloul clinic este dominat de un edem localizat, cel mai frecvent la faţă şi gît. *Edemul este enorm,* nedureros şi deformează regiunea. Edemul apare la pleoape sau la obraz şi se extinde rapid la gît şi torace, ajungînd uneori pînă la creasta iliacă. Faţa apare hidoasă şi, deseori, edemul este acoperit de flictene şi necroză intensă. Edemul cărbunos se prezintă cu tegument întins lucitor, fără aspect eritematos şi este nedureros. Cînd edemul cuprinde faţa sau gîtul, se pot produce fenomene de asfixie prin edem glotic.

Fenomenele generale sînt grave, febră 39—40°, frisoane, stare generală alterată, cefalee, inapetenţă, greţuri şi vărsături. Leucocitoza poate fi enormă 40 000—50 000 leucocite/mm^3.

Edemul malign este produs de tulpini virulente de bacili cărbunoşi sau din cauza apărării insuficiente din partea organismului. Netratată, această formă duce la moarte prin intoxicaţie generală.

Forma buloasă prezintă pe suprafaţa edemului un număr mare de vezicule sau sînt prezente flictene cu conţinut hemoragic.

Cărbunele intern. *Cărbunele pulmonar* reprezintă, de obicei, o infecţie profesională şi se întîlneşte la muncitorii din industria lînei.

Debutul este brusc, cu febră şi semne de *pneumonie* sau *bronhopneumonie,* cu expectoraţie abundentă, hemoptoică, cu dispnee, cianoză şi stare extrem de gravă. În hemocultură, se dezvoltă bacili cărbunoşi. Această formă de cărbune se vindecă foarte rar; de obicei, bolnavul moare în 2—3 zile.

Cărbunele digestiv. Infecţia cărbunoasă a tubului digestiv se poate manifesta sub 2 forme: *cărbune amigdalian,* caracterizat prin ulceraţie pe amigdale, însoţită de edem; *cărbune intestinal,* care se manifestă ca o enterocolită acută severă cu febră, dureri abdominale, vărsături, scaune sanguinolente. Evoluţia este, de obicei, lentă în 4—5 zile, în colaps cu hipotensiune.

Meningita cărbunoasă este una din puţinele meningite bacteriene în care L.C.R. este hemoragic. Survine ca manifestare izolată sau însoţind cărbunele cutanat sau intern. În L.C.R., există un număr enorm de bacili cărbunoşi şi leucocite. Evoluţia este întotdeauna fatală în 2—3 zile.

Prognostic. Acesta depinde de forma clinică, de localizare şi de vîrstă.

Cărbunele intern pulmonar şi intestinal are o letalitate de 70—90%, iar *meningita cărbunoasă* de 100%.

Cărbunele cutanat, forma de edem malign, netratat poate produce o letalitate de pînă la 50%. Pustula malignă, dacă nu este tratată, dă o mortalitate de 20—25%; dacă este tratată, mortalitatea poate să scadă la 1—2%. Localizările pustulei maligne pe membre și trunchi au prognostic mai bun, decît localizările la față și gît.

Copiii fac forme mai ușoare decît adulții.

Decesul se produce prin colaps cardiocirculator, meningită sau sindrom hemoragic.

9.2.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul *pozitiv* se sprijină pe *date clinice* (descrise), *date epidemiologice* (manipularea unui animal bolnav sau a unui cadavru de animal sau profesiunea bolnavului, prin care acesta intră în contact cu animale sau cu produse infectate ale acestora) și *date de laborator.*

Examenele de laborator confirmă infecția cărbunoasă. Se fac frotiuri și culturi din produsele patologice (exsudat din veziculele cutanate, spută, L.C.R., conținut intestinal). Hemocultura trebuie practicată în toate formele de boală, deoarece frecvent bacilul cărbunos trece în sînge și izolarea lui în hemocultură confirmă diagnosticul. Este util să se facă și cercetarea patogenității tulpinilor de bacteridie cărbunoasă, prin inoculare la cobai sau la șoarece. Pentru diagnosticul post-mortem la animale, se folosește reacția Ascoli, care poate pune diagnosticul în aceste situații.

Diagnosticul *diferențial* se face în raport cu forma clinică.

Pustula malignă trebuie diferențiată de următoarele :

— furunculul antracoid (dureros, are burbion central, este înconjurat de un edem dur, inflamator) ;

— ectima (localizată mai ales la gambe, este multiplă, nu are coroană de vezicule) ;

— pustula vaccinală consecutivă vaccinării antivariolice (anamneza).

Edemul malign trebuie diferențiat de următoarele :

— erizipelul (edem dermic, dur, delimitat de țesutul sănătos prin burelet) ;

— stafilococia malignă a feții (infiltrație dură și dureroasă a țesutului celular subcutanat, culoare violacee a tegumentelor, prezența de burbioane la baza foliculilor piloși) ;

— parotidita epidemică și cea supurată (edem inflamator, cuprinde numai regiunea parotidiană) ;

— herpes zoster (placardul inflamator pe care se situează veziculele este intens congestiv, puțin edematos, leziunea are topografia caracteristică, bolnavul are dureri foarte mari) ;

— înțepătura de insecte urmată de edem alergic (se evidențiază locul înțepăturii, care apare ca o pată brună).

Cărbunele intestinal trebuie diferențiat de alte infecții digestive acute, ca : toxiinfecțiile alimentare, intoxicația cu substanțe chimice, holera, invaginația intestinală.

Cărbunele pulmonar trebuie diferențiat de pneumoniile sau bronhopneumoniile bacteriene sau de altă etiologie.

Meningita cărbunoasă trebuie diferențiată de alte meningite purulente (în L.C.R., se evidențiază ușor bacili cărbunoși).

9.2.5. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. *Tratamentul antimicrobian* este medicația de bază. Antibioticele care pot fi utilizate sînt: *penicilina G,* în doză de 1 000 000—2 000 000 U./zi, în subdoze egale, la interval de 6 ore, sau *eritromicina propionil,* în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, în prize egale, la interval de 6 sau 8 ore. În formele obișnuite, de cărbune, este suficient numai tratamentul antimicrobian, administrat timp de 6—8 zile.

În formele grave cu edem malign sau în cărbunele intern, se adaugă și tratamentul etiologic specific cu *ser anticărbunos,* în doză de 100—200 ml intramuscular.

Corticosteroizii se pot asocia, pentru o perioadă scurtă, pentru efectul lor antiinflamator, în formele grave, cu edem întins, bineînțeles numai alături de antibioticele menționate.

Tratamentul local este conservator. Sînt interzise incizia, cauterizarea sau excizia pustulei, deoarece acestea favorizează septicemia. Se indică aplicarea unui pansament ocluziv, steril și uscat. Tratamentul mai cuprinde tonice vasculare periferice, vitaminele B și C.

Regimul dietetic lactohidric, în perioada febrilă, va fi complet în perioada de afebrilitate.

Profilaxie. *Măsuri în focar.* Cazurile de antrax uman se declară obligatoriu nominal și se izolează în spitalele de boli infecțioase, pînă la căderea crustelor, sau cedarea fenomenelor clinice, în forma de cărbune visceral.

Neutralizarea produselor patologice, provenite de la bolnavi (secreții, spută, fecale) se efectuează prin dezinfecție curentă cu fenol; se face dezinfecția continuă a rufăriei.

Suspecții sînt tratați ca și bolnavii, pînă la precizarea diagnosticului. Persoanele care au consumat carnea contaminată trebuie să fie ținute sub supraveghere, eventual tratate cu antibiotice.

Contacții bolnavului sînt supravegheați la domiciliu 14 zile. Persoanele care au manipulat produse contaminate de origine animală, vor face profilaxie cu eritromicină, timp de 4—5 zile.

Animalele bolnave de antrax sînt declarate, izolate și tratate. Cazurile grave sînt sacrificate pe cale nesîngerîndă, îngropate la cel puțin 2 m adîncime și acoperite cu var nestins. Animalele contacte sînt izolate și vaccinate anticărbunos.

Măsuri generale. Sînt interzise folosirea, transportul, și vînzarea produselor animale (piei, lînă, lapte, carne) de la animale bolnave sau suspecte de antrax. Importul de făină de oase este admis, numai după sterilizare la 120°, timp de 20 de minute. Lîna, părul, pieile importate din țări cu antrax, vor fi sterilizate în formol.

Profilaxia specifică prin imunizarea activă cu *vaccin anticărbunos,* preparat din tulpini cu proprietăți imunizante, se aplică la persoanele deosebit de expuse.

BIBLIOGRAFIE

BALTIEV ARIADNA și colab. — Meningoencefalită cărbunoasă, *Rev. med.-chir. Iași*, 1973, 4, 885.

BĂTRÎNU AT. — Pustulă malignă multiplă, septicemie și meningită cărbunoasă, *Viața med.*, 1963, 3, 179.

BRACHMAN P. S. și colab. — Field Evalution of Human Antrax Vaccine, *Amer. J. publ. Hlth*, 1962, 52, 632.

CHRISTIE B. A. — Infectious Diseases, Livingstone, Edinburgh și Londra, 1969.

DENICKER M., PATEL J. — Méningite au cours du charbon, *Presse méd.*, 1938, 30, 575.

ELLINGSON H. V. și colab. — Cutaneous Anthrax, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 131, 1 105.

KNIGHT A. și colab. — Cutaneous Anthrax ; the Non industrial Hazard, *Brit. med. J.*, 1969, 1, 416.

SMITH H. și colab. — Observations on the Cause of Death in Exper. Antrax, *Lancet*, 1954, II, 475.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

9.3. RABIA

Rabia (turbarea, hidrofobia, lyssa) este o boală infecțioasă acută, determinată de virusul rabic, transmisă de la animale turbate la om prin mușcătură, caracterizată clinic printr-o encefalomielită acută, cu o evoluție rapidă și întotdeauna fatală.

Deși în multe țări ale lumii, ca și în țara noastră, incidența rabiei la om a scăzut foarte mult, aceasta rămîne încă o mare problemă de sănătate publică pe plan mondial, avînd în vedere marea extindere a rezervorului de virus rabic la animale domestice și mai ales la animale sălbatice.

9.3.1. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. *Virusul rabic* este clasificat în grupul *rhabdovirusuri*, caracterizat prin prezența de ARN. Particula virală (80—180 nm diametru) are aspect de cilindru cu vîrf alungit, profil de glonte, cu structură simetrică ca un stup, avînd în interior un filament de acid nucleic (nucleoproteina) simplu spiralat, înconjurat de o dublă membrană.

Virusul rabic supraviețuiește săptămîni la 4°C ; în stare de congelare, supraviețuiește perioade lungi de timp. Chimic, este o ribonucleoproteină, conținînd lipide. Determină, în citoplasma celulelor infectate, formarea de incluzii, care conțin și o mică cantitate de ARN. Conține și materialul antigenic specific, evidențiabil cu anticorpi fluorescenți.

Virusul rabic este singurul virus inhibat de un inhibitor ADN, adică de arabinozincitozina (Ara C). Este omorît în 1 oră la 56°C și în 5 minute la 60°. Este rapid inactivat de lumina solară și de ultraviolete. Este rezistent la fenol și la mertiolat. Este inactivat de : betapropiolactonă, eter, formol, acid azotic.

Virusul rabic are numeroase *gazde* posibile, putînd infecta toate animalele cu sînge cald, precum și liliacul vampir. Introducerea virusului rabic, pe oricare cale, produce infecția rabică, dar inocularea intracerebrală, este cea mai sigură, producînd invariabil o encefalomielită mortală. La liliacul vampir, virusul nu invadează sistemul nervos central, animalul nu face encefalită și nu moare, dar poate excreta virusul prin glandele salivare, acționînd astfel ca o sursă de infecție persistentă în natură. În animalul infectat, virusul rabic poate fi evidențiat în sistemul nervos central, salivă, urină, limfă, lapte și sînge. Glandele salivare ale cîinelui infectat conțin cantități mari de virus. La om, virusul rabic poate fi evidențiat în diferite părți ale sistemului nervos central, mai ales în bulbii olfactivi, cornul Ammon, scoarța frontală și occipitală și măduva spinării. A mai putut fi izolat și din ganglionii simpatici, cervicali și abdominali, glandele salivare, glanda suprarenală, miocard, pereții intestinali și ai colonului și în ganglionii mezenterici, cervical și în țesutul hepatic, splenic, renal și pulmonar.

Virusul rabic este cunoscut sub 2 *variante,* virusul rabic „de stradă“ și virusul rabic „fix“.

Virusul rabic „de stradă“ este virusul proaspăt izolat de la animalele bolnave, care inoculat la animale de laborator produce rabia (forma furioasă și forma paralitică), după o incubație care poate varia de la 10 zile pînă la 30 de zile. Acest virus invadează sistemul nervos central și glandele salivare și determină întotdeauna incluzii în citoplasmă.

Virusul rabic „fix“ este tulpina de virus trecută în serie intracerebral, din creier în creier, de obicei la iepure, care se multiplică rapid și care — inoculată la animalele de laborator — produce rabia după o incubație scurtă de 4—6 zile. Infecția cu acest virus nu produce incluzii. Virusul „fix“ nu se multiplică în țesuturile extranervoase și, din această cauză, este utilizat în prepararea vaccinului rabic, care este injectat subcutanat sau intradermic.

Virusul rabic poate fi cultivat pe culturi celulare de embrion de găină și rață, pe rinichi de hamster, ca și pe celule diploide umane (WI-38). Prin treceri repetate pe ou embrionat, s-a obținut tulpina atenuată Flury, care nu mai produce rabia la animale și este folosită pentru prepararea unui vaccin rabic viu atenuat, utilizat la imunizarea activă a animalelor.

Virusul rabic posedă un antigen solubil și un alt antigen, care ține de particula virală și care determină apariția de anticorpi fixatori de complement și neutralizanți, precum și interferon. Acești anticorpi apar după vaccinarea antirabică.

Epidemiologie. *Distribuția geografică* a rabiei include cea mai mare parte a lumii, cu excepția următoarelor țări, în care nu există rabie : Anglia, țările scandinave, Olanda, Elveția, Australia, Noua Zeelandă, insulele Hawai. Rabia este răspîndită mai ales în Africa și în Asia de Sud-Est, în mod deosebit de frecvent în India.

Izvorul de infecție este reprezentat de variate specii și animale cu sînge cald, de la mamifere la păsări, fiind întreținută și propagată pe tot globul de carnivorele sălbatice și domestice. Rezervorul natural de virus rabic cuprinde variate animale sălbatice, iar rezervorul domestic este format din animale domestice (în special cîini, pisici, vite). Rabia se transmite accidental la ierbivorele domestice și la om.

În funcție de teritoriul geografic, una sau două specii de animale, carnivore și sălbatice, par să fie responsabile de persistența enzootiei rabice. Astfel, în Europa, un rol de seamă îl joacă vulpea comună, în America de Nord — vulpea (unele specii), coiotul, skonksul și castorul ; în regiunile tropicale sau subtropicale, intervin șacalul și lupul, iar în regiunile arctice — vulpea polară. În America Latină și în sudul S.U.A., intervin și liliecii insectivori și hematofagi.

În țara noastră și în țările vecine, există un important potențial rabigen, constituit de vulpe. În trecut, pe primul plan în transmiterea rabiei se situa cîinele, urmat de pisică ; astăzi, vulpea deține locul principal, antrenînd și alte animale sălbatice (bursucul), ca și animale domestice (ovine, bovine).

La animalele turbate, sistemul nervos este cel mai bogat în virus rabic, virulența diferitelor organe fiind în funcție de bogăția lor în țesut nervos (glandele salivare, glandele lacrimale, capsulele suprarenale). În faza terminală a bolii, virusul rabic este diseminat în tot organismul.

Un rol esențial în transmiterea rabiei îl joacă *virulența* externă, excreția virusului avînd loc în primul rînd prin salivă și mai puțin prin lapte și urină. Virulența salivei condiționează transmiterea turbării. Precocitatea prezenței virusului în salivă are o importanță fundamentală, pentru evaluarea riscului efectiv al contaminării omului mușcat și, ca atare, necesitatea aplicării tratamentului antirabic. În general, se apreciază că saliva este virulentă începînd din ultimele 10 zile ale perioadei de incubație și în tot timpul bolii declarate. Pentru acest motiv, un animal mușcător trebuie supravegheat 10 zile de la mușcătură ; dacă după acest interval, nu apare nici un semn de turbare, se poate avea certitudinea că saliva animalului, în momentul mușcăturii, nu era virulentă.

Transmiterea rabiei se face prin contact direct. Virusul rabic, prezent în saliva animalului mușcător turbat, pătrunde în organismul animalului sau omului mușcat, prin leziunile produse de mușcătură, prin simple escoriații sau prin zgîrieturi cu ghearele. Rareori, s-au semnalat cazuri de transmitere a rabiei prin lingerea mucoaselor sau a unei zgîrieturi recente.

Locul mușcăturii și caracterul leziunii influențează frecvența îmbolnăvirilor ; astfel, mușcăturile profunde și multiple sînt foarte grave, prin abundența terminațiilor nervoase traumatizate, puse în contact cu virusul rabic, care se angajează în nervii locali și se propagă centripet către sistemul nervos central. Cu cît o regiune este mai bogată în terminații nervoase (față, extremitățile degetelor) sau/și mai apropiate de sistemul nervos central (cap), cu atît pericolul inoculării virusului este mai mare. Mușcăturile de lup sînt cele mai periculoase fiind profunde, multiple și situate la extremitatea cefalică. Periculoase sînt și mușcăturile pisicilor, din cauza încolțirilor adînci. Este, de asemenea, posibilă contractarea rabiei în timpul autopsierii animalelor turbate, prin plăgile accidentale create.

Transmiterea rabiei prin aerosoli a fost dovedită prin transmiterea rabiei de la lilieci și prin accidentele de laborator.

Recent, s-au raportat și cazuri de transmitere a rabiei de la om la om, prin transplante de cornee recoltată de la decedați cu sindroame encefalitice de poliradiculonevrită, la care nu s-a pus diagnosticul corect de rabie. În aceste cazuri, cînd donatorul de cornee a avut rabie (nediagnosticată la deces), după 1 lună de la transplant, la primitor a apărut rabia, iar studiul ulterior a confirmat rabia, retrospectiv, și la donator.

Receptivitate. Omul se bucură de o rezistență naturală parțială față de rabie, astfel încît nu toate persoanele mușcate de animale sigur turbate fac rabie, chiar dacă nu au primit tratamentul profilactic antirabic.

Rabia apare în orice *sezon*, dar mai mult primăvara și vara, și în orice climat.

Vîrsta. Incidența rabiei este mai mare la copii, probabil din cauza riscului mai mare de a fi mușcați de animale.

Morbiditatea actuală prin rabie, în țara noastră, este foarte mică de 0,02/100 000 de locuitori (în 1981).

9.3.2. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Virusul rabic pătrunde în organism prin *poarta de intrare* cutanată (mușcătură, înțepătură, plagă) și se multiplică — inițial — în țesutul muscular, la locul inoculării. Ulterior, virusul se replică în rădăcina posterioară a nervilor periferici și parcurge drumul de la joncțiunea neuromusculară prin axoplasmă pînă la *sistemul nervos central.*

După multiplicare, în neuronii centrali, virusul merge spre periferie, de-a lungul căilor nervoase și ajunge în diferite țesuturi și organe. Organul infectat dezvoltă, în această situație, și imunitate umorală și imunitate mediată celulară împotriva infecției rabice. Viremia nu pare să joace un rol important în patogenia rabiei, după cum și anticorpii umorali par să aibă o eficiență limitată. Organismul infectat cu virus rabic elaborează interferon, ca un mijloc de a împiedica viitoare replicări virale și invazia virusului.

Mecanismul morții prin rabie se explică prin encefalita rabică, în care predomină afectarea trunchiului cerebral, cu insuficiență respiratorie, și tulburări cardiocirculatorii (aritmii și miocardită).

Anatomie patologică. Principalele modificări produse de virusul rabic sînt în *sistemul nervos central,* constînd în necroză neuronală, mai pronunțată în talamus, hipotalamus, punte și măduvă. Nervii cranieni sînt alterați profund. Măduva spinării prezintă leziuni mai importante în coarnele posterioare. Cea mai evidentă dată anatomopatologică în rabie este reprezentată de *corpusculii Babeș-Negri,* prezenți în citoplasma celulelor nervoase, care apar mai ales în hipocamp (cornul Ammon), punte și măduvă. Modificări similare pot să apară și în ganglionii simpatici și în rădăcinile posterioare din măduva spinării. Glandele salivare prezintă modificări degenerative ale celulelor acinilor și neuronilor.

9.3.3. TABLOU CLINIC *

Incubația variază între 30 și 60 de zile, cu cifre extreme de la 10 zile (mușcături profunde de lup la față), pînă la 1 an. Incubațiile mai lungi de 1 an trebuie privite cu rezervă (posibilitatea de mușcături mai recente ignorate). Incubația este mai scurtă în mușcăturile la ceafă, față, degete.

Există două forme clinice : *rabia furioasă* și *rabia paralitică*. Uneori, aceste forme se intrică.

Rabia, la om, evoluează invariabil spre moarte. Nu se cunoaște nici un caz de vindecare.

Rabia furioasă. Adeseori *debutul* survine în plină sănătate. Uneori, există prodroame, constînd din febră (38—40°), care scade după 2 zile. Apar mîncărimi, furnicături sau dureri la nivelul plăgii de inoculare, care poate prezenta cîteodată o înroșire și tumefiere. Alteori, survin tulburări psihice, schimbări de caracter, melancolie, somn agitat (coșmar), cefalee intensă, tendință la vagabondaj. Se constată leucocitoză, cu neutrofilie, diminuarea monocitelor și dispariția eozinofilelor.

În *perioada de stare*, cele mai deseori, apar tulburări respiratorii, asociate sau nu cu senzații penibile de dureri și constricție precordială. Bolnavul prezintă o hiperexcitabilitate la diverși excitanți externi. Luciditatea bolnavului este perfect conservată, la începutul bolii, și chiar mai tîrziu între accese. Ritmul respirator este modificat, respirația devine spastică, întretăiată de pauze și de gemete.

Hidrofobia caracteristică survine la apariția spasmelor mușchilor faringelui. Cînd bolnavul își apropie buzele de un pahar cu apă, manifestă o repulsie intensă, figura lui exprimă suferință, amestecată cu spaimă. Trăsăturile se contractă, prezintă tremurături ale membrelor și nu poate înghiți nici o picătură de apă. Dacă tentativa de a-i da apă se repetă, aceste crize devin din ce în ce mai intense ; în același timp, bolnavul este chinuit de sete. Imposibilitatea de a înghiți este atît pentru alimentele solide, cît și pentru cele lichide.

Aerofobia, al doilea semn caracteristic al rabiei, este declanșată de curenții de aer. Mișcările ușilor sau ferestrelor și, uneori. chiar simpla suflare din gură a unei persoane, poate provoca o criză de aerofobie, care constă în contractura spastică a musculaturii faringiene, cu anxietate și agitație, la fel ca la hidrofobie.

---

* *Turbarea la cîini* se manifestă sub 2 forme : furioasă și paralitică. Incubația este de 2—8 săptămîni, după care apar schimbări de caracter. Animalul devine trist, caută singurătatea, întunericul, este neliniștit, se scoală, devine agitat, linge obiecte reci, are halucinații, mușcă în aer, uneori este somnolent. Cîinele fuge de acasă, mușcă pe cei din jur, devine agresiv, agitat, înghite obiecte necomestibile, pierde sensibilitatea la durere, se automutilează. Apar tulburări motorii, localizate la început, tremurături, contracții musculare. Lătratul se modifică, devine aspru. cu o tonalitate joasă si ștearsă, urmat de urlete, în care timp cîinele nu mai poate apropia maxilarele. În faza terminală, se instalează paralizii, care cuprind treptat întreaga musculatură, iar saliva se scurge abundent din gură. Cîinele turbat nu prezintă hidrofobie. Ca și celelalte animale turbate (bovine, ovine, muridee, porcine etc.), manifestă accese de furie la vederea unui alt cîine. Cîinele moare în 2—4—8 zile de la debutul rabiei. Aceasta este forma furioasă. În forma paralitică, paralizia apare la trenul posterior, iar moartea survine în 2—3 zile.

Cu trecerea orelor, crizele se intensifică, bolnavul începe să se lupte cu anturajul, scoate țipete nearticulate. Simțurile devin mai exagerate ; auzul devine excesiv de fin și trebuie să ne ferim de a manifesta chiar în șoaptă temerele în legătură cu boala. Mirosul și văzul sînt, de asemenea, exacerbate și aceste tulburări ale simțurilor pot duce la halucinații. Salivația este extrem de abundentă. De asemenea, s-au descris : logoree, vărsături bilioase, uneori sanguinolente, tremurături de diverse tipuri, priapism.

Între timp, crizele se înmulțesc și devin din ce în ce mai violente. Ele se produc acum fără o cauză apreciabilă și devin subintrante. În cursul acestor crize, bolnavul poate muri prin asfixie sau sincopă. De obicei, durata totală a evoluției este de 2—3 zile, excepțional de 5—6 zile. După instalarea acceselor furioase, moartea se produce de obicei în 24 de ore, excepțional în 2—3 zile.

Rabia paralitică. Prodroamele prezintă analogii mari cu cele ale formei precedente.

Debutul se manifestă prin rahialgii intense. Curînd, se instalează o pareză, începînd la membrele inferioare, în special. Rahialgiile se atenuează, dar pareza progresează transformîndu-se în paralizie, obligînd bolnavul să stea culcat. Cel mai des, paralizia îmbracă forma ascendentă acută (sindrom Landry). Bolnavul, de obicei, este lucid. În același timp, bolnavul simte dureri intense, fulgerătoare în mușchi și membre. În cursul acestor paralizii, bolnavul sucombă, de cele mai deseori, prin afectarea bulbului. Pot exista și forme hemiplegice sau monoplegice, moartea survenind de obicei tot prin fenomene bulbare. De obicei, durata formei paralitice este mai lungă decît aceea a formei furioase, în medie de 4—6 zile.

Rabia la copil. De obicei, se manifestă ca o formă liniștită. Uneori, evoluează ca o poliomielită cu paralizii sau ca o mielită ascendentă.

9.3.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face în majoritatea cazurilor, pe *anamneză* (mușcătura de animal) și pe *datele clinice* (descrise), dintre care *hidrofobia* și *aerofobia* sînt cele mai caracteristice. S-au relatat cazuri de rabie (și la noi în țară), dificil de diagnosticat, din cauza absenței hidrofobiei și aerofobiei, ca și din cauza prezenței unor semne neobișnuite (tulburări de conștiență, convulsii tonicoclonice generalizate și repetate). De ex., în S.U.A., în ultimele 4 cazuri de rabie umană, diagnosticul s-a pus numai post mortem, în timpul vieții, fiind diagnosticate drept neuropatii sau encefalite paralitogene. Astfel de cazuri dificil de diagnosticat au făcut posibilă și transmiterea interumană a rabiei, prin transplante de cornee (vezi și *9.3.1.*).

Diagnosticul de laborator al rabiei umane se poate face atît în timpul vieții, cît și după moarte.

În timpul vieții, *izolarea* virusului rabic se poate face din saliva bolnavului, prin incocularea acesteia intracerebral la șoarecele adult, care face o paralizie flască a membrelor și moare, în creierul lui evidențiindu-se corpusculii Babeș-Negri. Se mai pot folosi, pentru diagnostic, evidențierea virusului rabic pe amprente din cornee sau pe biopsie din ceafă, utilizînd *tehnica cu anticorpi fluorescenți.*

După moarte, virusul rabic este de obicei cercetat în substanța nervoasă, mai ales în formațiunile în care se produc leziunile caracteristice prin *tehnica cu anticorpi fluorescenți*, pe o amprentă din sistemul nervos. Metoda este specifică și rapidă, putînd pune în evidență în 24 de ore prezența virusului rabic. De asemenea, se mai poate inocula la șoarece intracerebral o fracțiune din sistemul nervos central. Rezultatele, cu această metodă, se obțin mai tîrziu, în aprox. 10 zile, dar sînt specifice.

Examenul histopatologic al secțiunilor din cornul Ammon pune în evidență *corpusculii Babeș-Negri*, patognomonici pentru rabie. Prezența lor confirmă rabia, dar absența lor nu o infirmă, deoarece într-un procent din cazurile de rabie acești corpusculi pot lipsi.

Diagnosticul diferențial, în perioada de stare, se face cu :

— poliomielita forma paralitică (lipsesc hidrofobia și aerofobia) ;

— encefalite acute de altă etiologie (febră, convulsii, psihicul alterat, fenomene de localizare motorie, lipsește hidrofobia și aerofobia) ;

— tetanosul forma hidrofobică (există trismus, contractură tonică și contracturi paroxistice ; lipsește aerofobia și hidrofobia) ;

— rabiofobia sau frica de rabie, care poate să apară la persoane adulte mușcate de animale, de obicei psihopați (imită bine hidrofobia, dar nu și aerofobia).

9.3.5. TRATAMENT

Bolnavul de rabie trebuie *izolat* într-o cameră individuală, unde la nevoie să poată fi *imobilizat*, dacă este foarte agitat și agresiv. Toate obiectele atinse de bolnav și contaminate cu salivă trebuie dezinfectate sau distruse.

Tratamentul urmărește calmarea bolnavului pînă la deces. Se utilizează un coctail de sedative, format din *fenobarbital, clorpromazină, cloralhidrat* etc.

În eventualitatea că infecția rabică s-ar putea transforma într-un proces spontan de autosterilizare, diverși specialiști au încercat variate metode terapeutice (respirație artificială controlată, hibernație artificială), fără a obține însă rezultate satisfăcătoare. Actualmente, specialiștii încearcă medicamentele antivirale moderne, medicamente imunostimulatoare și mai ales interferon. Nici cu aceste metode noi, nu s-a obținut vindecarea în rabie, ci numai prelungirea vieții cu un număr de zile, chiar pînă la 64 de zile.

9.3.6. PROFILAXIE

Profilaxia în cazul unei plăgi rabigene. Componentele esențiale ale profilaxiei rabiei după mușcătură sînt : *tratamentul local al plăgii* și *imunizarea antirabică.*

Tratamentul local al plăgii se face în primele 2—3 ore de la mușcătură și este extrem de util, reducînd considerabil riscul turbării, prin îndepărtarea sau distrugerea virusului rabic aflat la locul mușcăturii, înainte de angajarea acestuia în sistemul nervos periferic. Se recomandă ca plaga să fie spălată cu apă și săpun sau cu un detergent (sare cuaternară de amoniu). Spălarea trebuie urmată de clătirea cu apă și aplicarea unui dezinfectant (alcool iodat). În același timp, se asigură și imunizarea antitetanică, prin anatoxină tetanică (rapel), și tratament cu antibiotice, pentru prevenirea infecției bacteriene secundare. Nu este indicat ca plaga să fie suturată chirurgical imediat. Dacă sutura chirurgicală este absolut necesară, atunci ea va putea fi aplicată peste cel puțin 48 de ore.

Profilaxia specifică a rabiei se face prin administrarea de *ser antirabic* eterolog sau de *imunoglobine umane specifice anti-rabie* și/sau *vaccin rabic.*

Serul antirabic purificat și concentrat, preparat pe cal, se aplică în primele ore după mușcătură, cel mai tîrziu după 48—72 de ore. Se administrează într-o singură doză de 40 U.I./kilocorp, intramuscular, jumătate din cantitate recomandîndu-se a fi administrată în țesuturile din jurul plăgii. Aplicarea serului antirabic se face cu toate precauțiile pentru administrarea serurilor eterologe (vezi *5.4.1.2.*).

Imunoglobulinele umane specifice anti-rabie sînt preparate din sînge de om imunizat activ antirabic. Administrarea acestora scutește bolnavul de riscurile aplicării serului eterolog, eficiența imunoglobulinelor fiind mai mare. Se administrează în doză unică de 20 U.I./kilocorp, intramuscular.

Vaccinarea antirabică se aplică singură sau după administrarea serului antirabic (sau a imunoglobulinelor umane specifice). Cînd vaccinul rabic se administrează după ser (sau imunoglobuline), se începe după 24 de ore de la aplicarea seroterapiei.

Vaccinarea antirabică, la cei cu plăgi posibil rabigene, este singura metodă eficientă de profilaxie a turbării, fără însă a asigura protecția în toate cazurile, deoarece este necesar un interval de timp pentru instalarea imunității active, care uneori este mai mare decît perioada de incubație. În cazurile cu incubație pînă la 30 de zile, profilaxia prin vaccinare antirabică poate fi ineficace.

În perioada actuală, se folosesc variate *vaccinuri rabice :*

— Vaccinuri preparate din țesut cerebral (creier de oaie, de iepure) infectat cu virus fix atenuate (vaccinul Fermi) sau inactivate. Aceste vaccinuri au fost părăsite, deoarece dădeau un procent mare de accidente neuroparalitice.

— Vaccinuri preparate pe creier de animale nou-născute infectate cu virus fix, inactivate prin ultraviolete sau cu beta-propiolactonă. Vaccinul utilizat astăzi în țara noastră este de acest tip.

— Vaccin obținut pe culturi de celule diploide umane (WI-38) și inactivat cu beta-propiolactonă, considerat astăzi cel mai eficient și lipsit de nocivitate (cu 1—2 doze se obțin niveluri înalte de anticorpi).

Vaccinarea antirabică, în țara noastră, se face cu vaccin preparat pe creier de șoarece nou-născut, infectat cu virus rabic fix, tulpina Babeș, inactivat cu beta-propiolactonă 1/5 000 și prezervat cu mertiolat de sodiu 1/10 000. Vaccinul rabic se injectează subcutanat în regiunea abdominală, în doză de 1 ml/zi, la copil, timp de 7 zile, făcîndu-se rapeluri (intradermice), în ziua a 10-a, a 14-a, a 30-a și a 90-a de la începutul vaccinării cu 0,2 ml vaccin. Dacă vaccinul se face după ce s-a administrat ser antirabic, vaccinarea se face timp de 14 zile, 1 ml/zi, urmată de rapeluri intradermice în a 24-a, a 34-a și a 90-a zi de la începerea vaccinării.

*Atitudinea **practică** în profilaxia rabiei,* în *prezența unei plăgi este următoarea :*

— Dacă saliva animalului a venit în contact cu escoriații recente sau dacă s-a produs o mușcătură superficială sau zgîrieturi la trunchi sau la membrele inferioare atitudinea este următoarea :

a) dacă animalul este sănătos în momentul accidentului, se aplică vaccinarea antirabică numai în cazul apariției turbării clinice la animalul mușcător sau a confirmării rabiei prin laborator ;

b) dacă animalul clinic este suspect de turbare, se aplică imediat vaccinarea antirabică, care se întrerupe în ziua a 5-a, dacă animalul rămîne sănătos ;

c) dacă animalul este sigur turbat sau a fost omorît sau a dispărut sau este necunoscut, se face vaccinarea antirabică completă (7 zile + + rapeluri).

— Dacă animalul a produs mușcături sau zgîrieturi superficiale localizate la față, la gît, la mîini sau la organele genitale, sau a produs mușcături, zgîrieturi multiple la trunchi și la membrele inferioare, atitudinea va fi următoarea :

a) dacă animalul este sănătos, în momentul mușcăturii, se administrează imediat ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie) și se continuă cu vaccinarea antirabică numai în caz de apariție a semnelor clinice de turbare la animalul mușcător sau dacă se confirmă turbarea prin laborator ;

b) dacă animalul este clinic suspect de rabie, se administrează imediat ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie), continuîndu-se vaccinarea antirabică, care se întrerupe dacă după 5 zile animalul rămîne sănătos ;

c) dacă animalul este sigur turbat sau a fost omorît sau este necunoscut, se face ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie), continuîndu-se cu vaccinarea antirabică (14 zile + rapeluri).

— Dacă mușcăturile sînt localizate la cap, gît sau mîini, sau sînt mușcături multiple la trunchi și la membrele inferioare, atitudinea este următoarea :

a) dacă animalul este sănătos, se administrează imediat ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie), continuîndu-se cu vaccinarea antirabică, care se întrerupe în ziua a 5-a, dacă se infirmă turbarea, la animalul mușcător ;

b) dacă animalul este clinic suspect de rabie, se administrează imediat ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie), continuîndu-se vaccinarea antirabică, care se întrerupe în a 5-a zi, dacă animalul rămîne sănătos ;

c) dacă animalul este sigur turbat sau a fost omorît sau este necunoscut, se face ser antirabic (sau imunoglobuline umane specifice anti-rabie), continuîndu-se cu vaccinarea antirabică (14 zile + rapeluri).

Vaccinarea antirabică preventivă se aplică fără existența unei plăgi rabigene la persoane expuse infecției rabice prin profesiunea lor. În țara noastră, se aplică același vaccin antirabic, în 3 doze a 0,25 ml vaccin inoculat intradermic, la 3 săptămîni interval între doze.

Reacțiile după vaccinarea antirabică pot fi locale (hiperemie, edem, prurit etc.) sau generale (amețeli, cefalee, astenie, subfebră) și accidente nervoase (nevrite, paralizii, encefalomielită).

Măsuri la ivirea unui caz de rabie la om. Rabia se declară nominal și se internează în spital obligatoriu. Ancheta epidemiologică va stabili surse de infecție și, eventual, măsurile de luat pentru alte persoane mușcate de același animal.

Măsurile permanente de prevenire a rabiei la om includ : eradicarea rabiei la animale, controlul și reducerea populației de cîini, vaccinarea lor. Eradicarea rezervorului silvatic de rabie este foarte dificilă și se poate face numai prin vînători organizate.

BIBLIOGRAFIE

AOKI F. și colab. — Immunogenicity and acceotability of a human diploid-cell culture rabies vaccine in volunteers, *Lancet*, 1975, I, 660.

BAHMANYAR M. și colab. — Succesfull protection of human exposed to rabies infection, *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 236, 2 751.

BRYCESON A. și colab. — Demonstration during life of rabies antigen in humans, *J. infect. Dis.*, 1975, 131, 71.

COREY L., HATTWICK W. M. — Treatment of persons exposed to rabies, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 232, 272.

GARNER W. și colab. — Problems associated with rabies preexposure prophylaxis, *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 235, 1 131.

HILFENHAUS J. și colab. — Administration of human interferon to Rabies virus-infected monkeys after exposure, *J. infect. Dis.*, 1977, 135, 846.

HOUFF și colab. — Human to human transmission of rabies virus by corneal transplant, *New Engl. J. Med.*, 1979, 11, 603.

KAPLAN M. M. — Epidemiology of Rabies, *Nature (Lond.)*, 1969, 221, 421.

KRUGMAN S. — Infections Disease of Children, ed. a VII-a, Mosby, 981.

MARR J., BECK A. — Rabies in New York city with new guidelines for prophylaxis, *Bull, N.Y. Acad. Med.*, 1976, 52, 605.

NICOLAU ȘT., CONSTANTINESCU C., CAJAL N. — Turbarea, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962.

ȘTIRBU A. și colab. — Stadiul actual al rabiei în România, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1968, 19, 313.

TAINDEL CL. și colab. — Considerațiuni referitoare la 2 cazuri de rabie la copil, *Viața med.*, 1980, 12, 551.

TEODOROVICI G. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.

VOICULESCU M. și colab. — Tratamentul rabiei prin hibernație artificială, *Viața med.*, 1957, 8, 81.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.

WEITEL I. I. — (Tratamentul experimental al turbării și encefalitei virale la iepuri), *Vop. Virus*, 1958, 3, 172.

WELLS L., GIRARD K. — Bats Rabies and DDT, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 390.

WINKLER W. și colab. — Airborne rabies transmission in a Laboratory worker, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 266, 1, 219.

* * * — Comité O.M.S. d'experts de la rage, *O.M.S. Sér. Rapp. téchn.* (al 6-lea rap.), 1973, 523.

* * * — Animal rabies, *Morbidity and Mortality*, 1975, 4, 9, 82.

* * * — *Buletinul Ministerului Sănătății*, 1978, 6, pag. 73.

9.4. BRUCELOZA

Bruceloza (febra ondulantă, febra sudoroalgică etc.) este o boală infecţioasă, determinată de germeni din genul *Brucella*, transmisibilă de la animale la om, caracterizată clinic prin febră neregulată, transpiraţii profuze, algii diverse în forma acută şi determinări în variate organe în forma cronică şi cu numeroase recidive.

În ţara noastră, bruceloza la animale este în curs de a fi eradicată, animalele încetînd a mai fi o sursă de infecţie pentru om. Anual, apar numai 2—3 cazuri de bruceloză umană în ţara noastră.

9.4.1. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Genul *Brucella* cuprinde mai multe specii, din care cele mai importante sînt : *Brucella melitensis*, care produce avortul contagios al caprelor şi oilor ; *Brucella abortus*, care produce avortul la bovine ; *Brucella suis*, care declanşează avortul la porcine.

Pentru om, *B. melitensis* este cea mai patogenă, urmată de *B. suis* şi *B. abortus*.

Brucelele sînt cocobacili sau bacili polimorfi, gramnegativi, de 0,3—0,4 µm. Sînt foarte răspîndite în mediul extern. În lapte, la +4°C, supravieţuiesc 40 de zile ; în unt, supravieţuiesc 15—40 de zile. În produsele eliminate, prin avortul epizootic, persistă pe sol aproape 10 săptămîni, în bălegarul umed, persistă 75 de zile, iar în praf — 2 luni. Sînt distruse de lumina solară şi de razele ultraviolete.

Culturile se fac pe medii speciale (Castaneda), în atmosferă de CO_2.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Bruceloza este răspîndită pe tot globul, cu precădere în bazinul mediteranean (febră mediteraneană), unde se întîlnesc mai mult îmbolnăviri determinate de *B. melitensis*, mai ales în Franţa, Italia, Spania şi Grecia. În ţara noastră, se întîlnesc numai forme uşoare de boală, cu *B. abortus*, şi foarte rar, în ultimii ani, 0,01 la 100 000 de locuitori/an.

Bruceloza este mai ales o *boală profesională*, afectînd personalul care lucrează cu animale şi în laboratoare. Cazuri sporadice în populaţie apar printre cei care consumă lapte crud sau nepasteurizat. Îmbolnăvirile îmbracă un caracter sporadic, mai ales la sfîrşitul iernii şi primăvara, fiind în directă legătură cu frecvenţa mai mare a brucelozei la animalele gestante. Copiii sînt mai rezistenţi la îmbolnăvire decît adulţii. Infecţiile de laborator ale celor ce lucrează cu germeni vii, sînt destul de frecvente.

Rezervorul de infecţie este reprezentat de animalele infectate, mai ales bovine în ţara noastră. Animalele bolnave elimină brucele prin scurgeri vaginale şi placentă, în cazuri de avort, prin sînge, urină şi mai ales prin lapte. Brucelele pot fi eliminate prin lapte vreme îndelungată. Dezvoltarea preferenţială a brucelelor în uterul gravid şi în glandele mamare se pare că s-ar datora faptului că aceste ţesuturi conţin carbohidrat eritrol, un puternic stimulent pentru dezvoltarea brucelelor.

Transmiterea brucelozei de la animalul bolnav la om se face prin contact direct cu secreţiile animalelor, infecţia realizîndu-se prin leziuni sau mici escoriaţii ale tegumentelor. Bruceloza se transmite şi pe cale orală, prin consumul de lapte crud sau brînză proaspătă din lapte crud. Transmiterea de la om la om nu este practic posibilă.

Receptivitatea este generală, infecţia întîlnindu-se la toate vîrstele, dar mai ales la adulţii bărbaţi.

Bruceloza este o boală rară la copil. În literatură, sînt descrise puţine cazuri sub vîrsta de 10 ani şi foarte rar la copii, în primii ani de viaţă. După unii autori, frecvenţa mică a bolii la copil este determinată de faptul că, la vîrsta mai mică, copiii sînt mai puţin expuşi la infecţie. Alţi autori consideră că raritatea cazurilor s-ar datora rezistenţei mai mari a copilului faţă de această infecţie şi că pentru contractarea bolii la copii ar fi necesară ingestia sau infecţia cu un număr foarte mare de germeni.

Imunitatea după boală nu este absolută şi nici durabilă. Majoritatea celor infectaţi fac numeroase recidive sau bruceloză cu evoluţie cronică.

9.4.2. PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICA

Patogenie. Brucelele pătrund în organism *pe cale cutanată* sau *digestivă,* de unde trec în sînge. Brucelele în sînge sînt încorporate în leucocitele polinucleare neutrofile, care le transportă în organele bogate în ţesut reticuloendotelial : splină, ficat, ganglioni limfatici, măduvă osoasă. Acesta este primul stadiu de *diseminare hematogenă* sau *bacteriemie primară.* În aceste organe, brucelele se multiplică, realizînd o proliferare maximă, formînd *granulomul brucelos,* focare inflamatorii de tip granulomatos, constînd din proliferarea masivă de mononucleare, celule epitelioide şi celule gigante. În acest stadiu, bruceloza durează 3—6 luni, evoluţia putînd fi scurtată prin tratament cu antibiotice.

Din cauza parazitismului persistent intracelular al brucelelor, într-o proporţie importantă de cazuri, infecţia rămîne cronică şi, din granuloamele bruceloase, germenii diseminează hematogen cu localizări la distanţă (coloana vertebrală, oasele lungi, testicul, endocard, sistemul nervos central, rinichi), realizînd *a doua bacteriemie* sau *bacteriemia secundară.*

Paralel cu reacţiile tisulare din partea acestor organe, se dezvoltă o *stare de sensibilizare* la antigenul brucelos, de tipul alergiei tuberculinice, o parte din manifestările brucelozei fiind determinate de dezvoltarea acestei alergii specifice. Aceste manifestări alergice sînt favorabil influenţate de tratamentul cu hormoni corticosteroizi.

Anatomie patologică. *Splina* este mult mărită, mai ales în bruceloza cronică. *Ficatul* este mult mărit. Uneori, apar leziuni hemoragice ale mucoasei digestive. *Leziuni granulomatoase nesupurative* se constată în : ficat, splină, rinichi, plămîni, sistem osteoarticular.

9.4.3. TABLOU CLINIC

Incubaţia este în medie de 10—14 zile, cu limite între 5 şi 21 de zile. Uneori, incubaţia poate fi şi mai lungă, pînă la cîteva luni.

Debutul bolii este de obicei insidios, cu astenie, cefalee, artralgii şi febră moderată.

Perioada de stare este caracterizată printr-o simptomatologie proteiformă, fiind din acest motiv, una din bolile greu de diagnosticat. Cel mai frecvent, în perioada de stare, bruceloza prezintă următoarea simptomatologie :

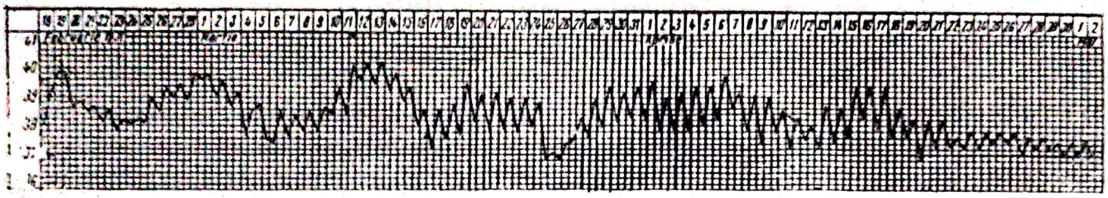


Fig. 9.3. — *Bruceloza.* Curba febrilă.

— *febră,* cu aspect variabil, ondulantă (fig. *9.3.*) sau neregulată, remitentă sau intermitentă ;

— *transpiraţii* nocturne abundente, cu un miros caracteristic ;

— *astenie* importantă, care nu permite bolnavului nici un fel de activitate ;

— *algii* diverse (artralgii, mialgii, cefalee frontooccipitală, intensă şi persistentă) ;

— manifestări *digestive* (anorexie, greaţă, dureri abdominale, constipaţie, spleno- şi hepatomegalie) ;

— *bronşită* cu tuse iritativă ;

— manifestări *neuropsihice* importante, care uneori domină tabloul clinic (depresie, apatie, anxietate, insomnie, iritabilitate, alteori somnolenţă şi delir) ;

— *erupţii* de tip papulos sau urticarian ;

— manifestări *cardiovasculare* (asurzirea zgomotelor cardiace, hipotensiune arterială, bradicardie relativă) ;

— *anemie* şi *leucopenie,* cu limfocitoză ; V.S.H. este normală.

Evoluţie. Forma descrisă reprezintă *bruceloza acută,* cu manifestările clinice generale şi pe aparate, prezente în perioada de stare. Evoluţia brucelozei acute este variabilă, cu durata între 4 săptămîni şi 3 luni.

Bruceloza cronică, cu durata de ani şi chiar zeci de ani, se caracterizează printr-un tablou clinic polimorf, manifestat în principal prin : stare subfebrilă prelungită, astenie, artralgii, transpiraţii, cefalee, splenomegalie şi variate manifestări neuropsihice.

Cele mai importante *localizări ale brucelozei,* constituind *bruceloza viscerală,* după a doua bacteriemie (dacă nu s-a intervenit cu tratament antimicrobian corespunzător în perioada acută), sînt cele osteoarticulare, pulmonare şi manifestările neurologice (neurobruceloza).

Leziunile bruceloase osteoarticulare sînt frecvente şi importante, afectînd mai ales coloana vertebrală, sub formă de spondilită, mai ales lombară și cervicală. Destul de frecventă, este și sacrocoxita bruceloasă. Aceste determinări se confundă deseori cu reumatismul articular evolutiv.

Leziunile pulmonare (bronșită, bronhoalveolită, mai ales bronhopneumonii) se confundă de multe ori cu tuberculoza.

Orhita bruceloasă, destul de frecventă, prezintă testicule hipertrofiate, hiperemiate și dureroase.

Neurobruceloza, prin frecvența și importanța manifestărilor, merită o atenție deosebită, mai ales că este una din formele cele mai frecvente de manifestare la copil. Manifestările clinice sînt foarte polimorfe, simptomatologia clinică integrîndu-se într-una din următoarele tablouri :

— meningită (semne clinice și modificări de L.C.R.) ;

— accidente paroxistice de accese vertiginoase, episoade de afazie, diplopie tranzitorie, crize de epilepsie ;

— sindrom de hipertensiune intracraniană ;

— atingeri de nervi, cel mai frecvent cel acustico-vestibular ; nevrită radială, polinevrită sau chiar poliradiculonevrită.

Aceste determinări neurologice se pot asocia sau succede în timp, realizînd combinații clinice dintre cele mai variate. Două cazuri, descrise în clinica noastră, prezentau meningomielită și, respectiv, meningoencefalită.

9.4.4. DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al brucelozei umane creează de multe ori dificultăți. Diagnosticul se stabilește prin anamneză, date clinice, examene de laborator.

Anamneza poate evidenția contactul bolnavului cu animale (bovine, în țara noastră) sau activitatea profesională în industria de lapte sau consum de lapte nefiert.

Datele clinice sînt arătate mai sus. La copil, în mod special, se vor căuta următoarele : splenomegalia, hepatomegalia, limfadenita, exantemul și semnele neurologice.

Examenele de laborator confirmă diagnosticul de bruceloză, numai bănuit pe date clinice și epidemiologice.

Izolarea brucelei se poate face prin culturi sau prin inoculare la animale de laborator. Culturile se fac din sînge venos, din sînge obținut prin puncție medulară, din ganglionii accesibili sau din exsudate din diferite localizări, puroi din abcese, lichid articular. Hemoculturile trebuie repetate, mai ales în perioada febrilă. Culturile se fac pe medii speciale Castaneda, în atmosferă de CO_2, și se urmăresc 4 săptămîni, cu transplante făcute la fiecare 2 zile.

Inocularea la animale se face la cobai, intraperitoneal, cu sînge, cheag triturat sau puroi. Cobaii inoculați sînt urmăriți la fiecare 2 săptămîni clinic și serologic, și sînt sacrificați după 2 luni. Rezultatele sînt și mai bune prin inoculare pe embrion de găină, în vîrstă de 10 zile, chiar tulpinile slab virulente, ducînd la moartea embrionului.

Examenele serologice sînt cele mai des folosite pentru confirmarea diagnosticului, dat fiind dificultățile de cultivare a acestor germeni, mai ales în infecțiile cronice.

În forma acută și în recăderi, anticorpii specifici apar precoce (în primele 8—10 zile de boală) sub formă de IgM. În formele cronice, ca și în infecțiile subclinice, anticorpii specifici apar tardiv, sub formă de IgG și IgA.

Reacția Wright, care evidențiază anticorpii IgM, IgG și IgA, devine pozitivă încă din primele zile de boală. Titrul ajunge la maximum către sfîrșitul celei de-a doua săptămîni de boală, apoi reacția rămîne pozitivă timp îndelungat, uneori luni. Titrul minim, care se ia în considerație pentru diagnostic, este de 1/100. În faza acută, titrul este pozitiv de la 1/400, pînă la titruri foarte mari 1/25 600 ; în faza subacută, titrul coboară la 1/200—1/100 ; în cursul brucelozei cronice, poate coborî pînă la 1/50 sau chiar 1/25.

Reacția Wright nu este absolut specifică ; ea poate fi pozitivă și în caz de tularemie, pestă, holeră, tifos exantematic, malarie și tuberculoză.

Reacția cu 2-mercaptoetanol diferențiază o infecție bruceloasă recentă (acută) de o infecție veche (cronică). La un bolnav cu reacția Wright pozitivă, într-un titru semnificativ, se tratează serul cu 2-mercaptoetanol, care inactivează IgM prezenți în ser ; dacă la retitrare, titrul Wright scade mult, înseamnă că anticorpii specifici, care inițial au dat reacția Wright pozitivă sînt de tip IgM, ceea ce indică o infecție acută ; dacă titrul se menține crescut, înseamnă că anticorpii sînt de tip IgG și, ca atare, este vorba de o infecție cronică.

Reacția de fixare a complementului completează util reacția Wright, furnizînd uneori rezultate pozitive, cînd reacția de aglutinare este negativă sau dubioasă, mai ales în bruceloza cronică. Devine pozitivă între a 20-a și a 25-a zi de boală și poate rămîne pozitivă pentru multă vreme. Negativarea ei este interpretată ca o probă de vindecare a bolii.

Testul radioimun, pentru detectarea anticorpilor antibruceloși de tip IgM, IgG și IgA, recent introdus, constituie cel mai sensibil și fidel test pentru diagnosticul brucelozei. Detectarea anticorpilor de tip IgM în titruri mari atestă o bruceloză acută, iar a anticorpilor de tip IgG și IgA atestă o bruceloză cronică.

Imunofluorescența permite evidențierea anticorpilor antibruceloși specifici, ceea ce crește valoarea diagnostică a examenelor de laborator.

Intradermoreacția Burnet indică starea de sensibilizare a organismului la brucele. Un test pozitiv arată că o infecție bruceloasă s-a produs în organism, chiar dacă infecția este asimptomatică. Reacția continuă să fie pozitivă și după faza acută, timp îndelungat după vindecare, luni sau chiar ani. Are valoare mai mult pentru investigații epidemiologice.

Diagnosticul diferențial al brucelozei se face cu toate stările febrile prelungite (vezi diagnosticul diferențial la cap. 8.3.).

Prognosticul brucelozei cu *B. melitensis* este cel mai grav, avînd o mortalitate de 2—3%. În 3/4 din cazuri, vindecarea se obține în 2—3 luni. În rest, bruceloza acută se transformă în bruceloză cronică. Recăderile sînt frecvente. Nu se produce imunitate după bruceloză.

9.4.5. TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Tratament. *Repausul la pat* şi o *dietă hrănitoare*, împreună cu un supliment de vitamine, sînt necesare în bruceloză.

În forma acută a brucelozei, *tratamentul antibacterian* este tratamentul esenţial. Substanţele antibacteriene cele mai active, utilizate în ultimul timp, sînt : *rifampicina* (10 mg/kilocorp/zi), *cotrimoxazolul* (5 mg trimetoprim/zi) şi *eritromicina* (30—40 mg/kilocorp/zi). La copilul mare şi la adult, se mai poate utiliza *tetraciclina*, la care o mare proporţie de brucele sînt sensibile.

În general, asocierea *rifampicină* + *cotrimoxazol*, pentru o perioadă de cel puţin 2 luni, a dat satisfacţie.

Tratamentul cu *corticosteroizi* (în asociere cu tratamentul antibacterian) este util în bruceloză, mai ales în bruceloza acută severă şi cu manifestări alergice importante.

Tratamentul simptomatic va cuprinde, la nevoie, sedative şi antiinflamatorii.

Profilaxie. Bolnavul cu bruceloză se izolează în spitalul de boli infecţioase şi se declară nominal obligatoriu. Se procedează la dezinfecţia excretelor bolnavilor.

Măsuri generale de prevenire. Boala umană poate fi eradicată, prin suprimarea rezervorului animal. Animalele bolnave trebuie depistate şi suprimate.

Măsuri de protecţia muncii trebuie luate pentru tot personalul, care lucrează în contact cu animalele.

Laptele, folosit în alimentaţie, trebuie fiert corespunzător sau pasteurizat.

BIBLIOGRAFIE

BRUCKNER S. şi colab. — Neurobruceloza la copii, *Pediatria (Buc.)*, 2, 1957, 157.

CERBU A. — Aspecte actuale ale morbidităţii umane prin bruceloză de origine bovină, *Microbiologia (Buc.)*, 1967, 5, 427.

CASSELITZ F. H. şi colab. — Diagnostische Aspekte bei der menschlichen Brucellosis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, 100, 429.

DAIKOS G. K şi colab. — Trimethoprim-Sulphamethoxazole in Brucellosis, *J. infect. Dis.*, 1973, 128, 731.

DIAZ B. şi colab. — Comparison of Conter-immunoelecrophoresis with other Serological Tests in the Diagnosis of Brucellosis. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1976, 53, 417.

DUMITRIU O., VASILESCU T., CERBU A. — Le mecanisme de l'immunité dans la brucéllose, *Arch. roum. Path. exp.*, 1959, 18, 227.

FRANCHE MARIA şi colab. — Bruceloza, *Rev. med.-chir.*, *Iaşi*, 1956, 60, 37.

JANBOU M. şi colab. — La spondylartrite cervicalé, mélitensique, *Presse méd.*, 1950, 58, 678.

KELLY P. şi colab. — Brucellosis of the Bones and Joints, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 174, 347.

KERR W. şi colab. — The Laboratory Diagnosis of Chronic Brucellosis, *Lancet*, 1966, *II*, 1, 181.

PARRATT D. şi colab. — Radioimmunoassay of IgG and IgA Brucella Antibodies, *Lancet*, 1977, *I*, 1 075.

PARUSS J. — Diagnostic actuel des brucelloses de bovine, *Triangle*, 1972, 4, 137.

PREDO-PONS A. şi colab. — Neurobrucellosis, Eine Studie über 41 Fälle, *Münch. med. Wachr.*, 1973, 115, 531.

POP A. I. şi colab. — Etude sur l'épidémiologie de la brucéllose humaine d'origine bovine et porcine, *Arch. roum. Path. exp.*, 1957, 16, 257.

RIGATOS G. A. şi colab. — Cotrimoxazole zur Behandlung der Brucellose, *Münch. med. Wschr.*, 1975, 117, 961.

ROUX J. — La sérologie de la brucéllose, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1978, 36, 453.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. — Aspecte clinice şi terapeutice ale brucelozei în 85 de cazuri. În vol. : „Zoonoze", Ed. medicală. Bucureşti, 1960.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed medicală, Bucureşti, 1981.

* * * — Brucellosis, U. S., 1975, *Morbidity and Mortality*, 1976, 299.

9.5. LEPTOSPIROZA

Leptospiroza este o boală infecţioasă acută determinată de specii din genul *Leptospira*, transmisibilă de la animale la om, şi caracterizată clinic prin stare febrilă şi grade variate de interesare hepatică, renală şi meningiană.

9.5.1. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. Agenţii patogeni fac parte din familia *Spirochetaceae*, genul *Leptospira*, care este subdivizat în două : *L. interrogans*, care cuprinde tulpinile parazite patogene pentru om, şi *L. biflexa*, în care sînt incluse tulpinile saprofite. Prin criterii serologice se diferenţiază variate serotipuri. Au fost descrise pînă în prezent *170 de serotipuri*, cuprinse în 18 serogrupe.

Morfologic, toate serotipurile sînt identice. Leptospirele au forma unor filamente subţiri, helicoidale, cu numeroase spire fine, mici, inegale (*leptos* = subţire, *spiera* = spirală) şi cu extremităţile incurbate în cîrlig, asemănătoare literelor *C*, *J* sau *S*. Leptospirele au o lungime de 6—9 μm şi o grosime de 0,1—0,3 μm. Sînt mobile, mişcîndu-se ca o serpentină. La microscop, se observă mai bine pe fond întunecat. La fel, se face examinarea şi pentru reacţia de aglutinare.

Leptospirele se colorează destul de greu prin metoda Giemsa prelungit. Se colorează mai bine prin impregnare argentică.

Leptospirele cresc bine pe medii de *cultură*, care conţin ser de iepure, sau pe medii speciale (Fletcher sau Korthof), în general cu pH 7,4—7,8 şi la o temperatură optimă de 28—30°.

Au o *rezistenţă* slabă în mediul exterior. Nu rezistă la căldură, mor în 5 minute la 55°C, iar lumina solară le omoară prin uscare în

2 ore. Leptospirele rezistă mai bine la frig şi la îngheţ. Mediul lor favorit în natură este pămîntul umed şi apa călduţă (20—30°) stagnantă. Vegetează foarte bine în apele alcaline sau în apele poluate. Pot rezista în apă pînă la 3—4 săptămîni. Sînt distruse în mediu acid repede, în cîteva minute sau ore. Sînt distruse în apa clorinată şi de ultraviolete. Leptospirele rezistă bine în natură, la adăpost de soare 10—20 zile, în apa de canal sau în mlaştină.

Toate leptospirele conţin o *endotoxină* comună, de natură lipopolizaharidopolipeptidică şi un antigen fixator de complement.

Dintre *animalele de laborator* cele mai sensibile la leptospire sînt cobaii tineri şi hamsterii.

Serotipuri de leptospire mai frecvent intîlnite la om

Serotipul	*Rezervorul animal*	*Boala la om*
L. icterohemorrhagiae	Şobolan, om	Leptospiroza icterohemoragică
L. canicola	Cîine, bovine porcine	Boală de tip gripal sau meningită
L. pomona	Porc, bovine, cîine	Boala porcarilor
L. grippotyphosa	Şoarece de cîmp	Febra de mlaştină
L. hebdomadis	Şoarece	Febra de cîmp
L. bataviae	Şobolan	Febra orezarilor

Epidemiologie. *Răspîndire.* Leptospirozele sînt zoonoze (boli comune omului şi animalelor), răspîndite pe tot globul. Persoanele cele mai expuse sînt cei care îşi desfăşoară activitatea în zone inundate sau mlăştinoase (agricultori, mineri) sau cei care lucrează în contact cu animalele (îngrijitorii de animale, veterinari). Astfel, în peste 30% din cazuri, leptospiroza ia caracter de boală profesională. Tot aşa de uşor, se pot îmbolnăvi şi copiii, care fac baie în ape contaminate, prin excretele de şobolani, care conţin leptospire.

Vîrsta cea mai expusă este constituită din copiii mari şi adulţi.

Sexul masculin este mai frecvent afectat.

Sezonul cu cele mai frecvente cazuri de leptospiroză este cel de vară-toamnă.

Rezervorul de infecţie. Foarte multe animale, domestice sau sălbatice, sînt gazde permanente de leptospire. Rozătoarele, şobolanii, şoarecii de casă şi de cîmp sînt cele mai importante rezervoare de infecţie. Acestea fac o boală inaparentă şi excretă leptospire prin urină toată viaţa. Animalele domestice fac, de obicei, o boală clinică cu forme variate. Cîinii sînt frecvent izvorul de infecţie pentru *L. canicola*, fiind infectaţi în unele regiuni pînă la 80%. Porcul şi bovinele sînt gazde pentru *L. pomona*. Toate aceste animale fac o boală renală cronică şi excretă timp îndelungat leptospire şi contaminează cu urina solul, apa, bazinele, bălţile şi mlaştinele, uneori şi apele curgătoare şi unele alimente.

Omul constituie, în mod excepţional, un izvor de infecţie, eliminînd leptospire prin urină, pe durata bolii şi 2—3 săptămîni după vindecarea clinică.

Morbiditatea prin leptospiroză în țara noastră este în scădere, fiind în 1981, de la 1,96 la 100 000 de locuitori.

Transmiterea leptospirozelor de la animal la om are loc prin contact direct sau prin contact indirect, prin intermediul apei, solului și alimentelor contaminate cu leptospire. Contactul direct se realizează cu animale domestice : porci, bovine sau cîini. În unele regiuni, leptospiroza copilului se realizează mai ales prin contactul cu cîinele cu care se joacă, acesta fiind cel mai frecvent mod de transmitere a infecției la copil.

Apa, sub diverse forme reprezintă factorul principal de transmitere a leptospirozei ; la fel, apele de suprafață pot fi contaminate cu urina rozătoarelor. Omul se infectează trecînd prin apă contaminată, lucrînd în zone mlăștinoase (orezării, cositul fînului), făcînd baie, în timpul pescuitului sau folosind apa în diverse scopuri (irigații, pentru băut etc.). Solul mlăștinos din lunca rîurilor, al orezăriilor, terenurile agricole, inundațiile, minele sau solul noroios din jurul crescătoriilor de animale pot fi contaminate cu urina animalelor.

Receptivitatea este generală. Vîrstele cele mai afectate sînt copiii și adulții.

Imunitatea. În leptospiroză, există o imunitate specifică de tip și se instalează atît după infecția clinică manifestă, cît și după infecția inaparentă. Protecția conferită este însă limitată în timp, reinfecțiile fiind posibile, chiar cu serotipul omolog.

9.5.2. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leptospirele pătrund în organismul uman prin *pielea* cu escoriații minime, prin *mucoase* (conjunctivală, bucală, rinofaringiană) și excepțional pe cale digestivă. Capacitatea de pătrundere activă în țesuturi este legată și de marea mobilitate a leptospirelor.

În organism, leptospirele *diseminează pe cale hematogenă,* urmînd *localizarea* lor în diverse organe și țesuturi : rinichi, ficat, suprarenală, splină, meninge, mușchi striați, plămîni etc. După 7 zile, începe eliminarea prin urină a leptospirelor. Leptospirele au o afinitate deosebită pentru țesutul hepatic și renal, unde se multiplică frecvent, precum și pentru sistemul nervos central.

Icterul este explicat de colestaza intrahepatică și, în parte, și prin leziunea celulelor hepatice.

În rinichi, domină leziunile tubulare, în timp ce glomerulii sînt de obicei normali. Se produce degenerescența tubilor contorți și infiltrație interstițială.

În *sistemul nervos central,* se constată o congestie meningiană și o infiltrație cu polinucleare în creier și meninge.

Modificări importante apar în *musculatura scheletică* (vacuolizarea sarcoplasmei, fragmentări), ceea ce explică intensitatea mialgiilor.

9.5.3. TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al leptospirozelor este foarte *polimorf*, încît poate fi întîlnită toată gama de aspecte clinice : *forme icterice, forme anicterice, forme grave* sau *ușoare*.

Cu toată varietatea de forme clinice, leptospirozele prezintă manifestări comune, caracteristice acestei infecții.

Incubația este în medie de 6—12 zile, cu limite între 2 și 20 de zile.

Debutul este brusc cu frison, febră, cefalee și mialgii. Starea generală este modificată din primele zile de boală, cu astenie și adinamie. Evoluția clinică ulterioară se încadrează într-o primă fază de diseminare sau septicemică și o a doua fază de localizare organică.

Faza septicemică este caracterizată prin prezența următoarelor sindroame mai importante :

— *Sindromul infecțios* cuprinde febra, care evoluează în platou (39—40°), timp de 8—10 zile, și algii diverse, mai ales musculare (lombe, gambe), dar și articulare, osoase și neuralgii (sciatice, brahiale). Sînt prezente și tulburări nervoase : astenie, adinamie, uneori agitație sau delir, alteori somnolență și prostrație.

— *Sindromul meningian*, de obicei discret, cuprinde semnele obiective meningiene și modificări ale L.C.R.

— *Congestia conjunctivală* este intensă, aproape nelipsită, însoțită de fotofobie.

— *Sindromul renal* este constant, caracterizat prin atingere ușoară, sub formă de albuminurie și hematurie, pînă la lezare gravă, cu glomerulonefrită severă cu oligoanurie și insuficiență renală acută.

— *Sindromul cutanat* cuprinde erupții, cu variate aspecte (maculopapuloase sau hemoragice).

— *Sindromul digestiv* este reprezentat prin anorexie, greață, vărsături, hepato- și splenomegalie. Icterul apare către sfîrșitul perioadei septicemice, în formele de leptospiroze icterice.

— *Sindromul sanguin* și *umoral* este reprezentat prin leucocitoză mare (10 000—50 000), cu un procent mare de polinucleare în formule leucocitară, V.S.H. este mult crescută. Fibrinemia este crescută.

După 4—10 zile, febra scade și după o scurtă perioadă de ameliorare de pînă la 3 zile, bolnavul intră în faza secundară a bolii.

Faza secundară sau *organică*. *Febra* reapare, concomitent cu variate manifestări clinice, legate de localizările cele mai importante ale infecției leptospirotice. În raport cu localizările și cu simptomatologia prezentată, leptospirozele se împart în forme cu icter și forme fără icter.

— *Formele cu icter* se caracterizează printr-o atingere hepatică importantă, alături de o atingere renală gravă.

— *Formele fără icter* sînt, în general, mai benigne și se pot manifesta după sindromul care domină, prin meningită acută sau prin forma gripotifică.

Leptospiroza icterohemoragică, cea mai frecventă formă icterică dintre leptospiroze, este determinată de *L. icterohemorrhagiae*, în cele mai multe cazuri, și mai rar de *L. canicola* sau de *L. pomona*. Caracteristice pentru această formă sînt *icterul, hemoragiile* și *insuficiența renală acută*. Ficatul este mult mărit de volum, icterul este intens, franc, rubiniu sau portocaliu. Transaminaza glutamicpiruvică este normală sau ușor crescută. Bilirubinemia este foarte crescută, fosfataza alcalină este crescută. Electroforeza proteinelor plasmatice arată hipoalbuminemie și hipergammaglobulinemie. Insuficiența renală acută poate fi gravă, cu oligurie, albuminurie, cilindrurie, azotemie severă. Sînt prezente manifestările hemoragice (hemoragii cutanate, melenă, hemoptizii etc.).

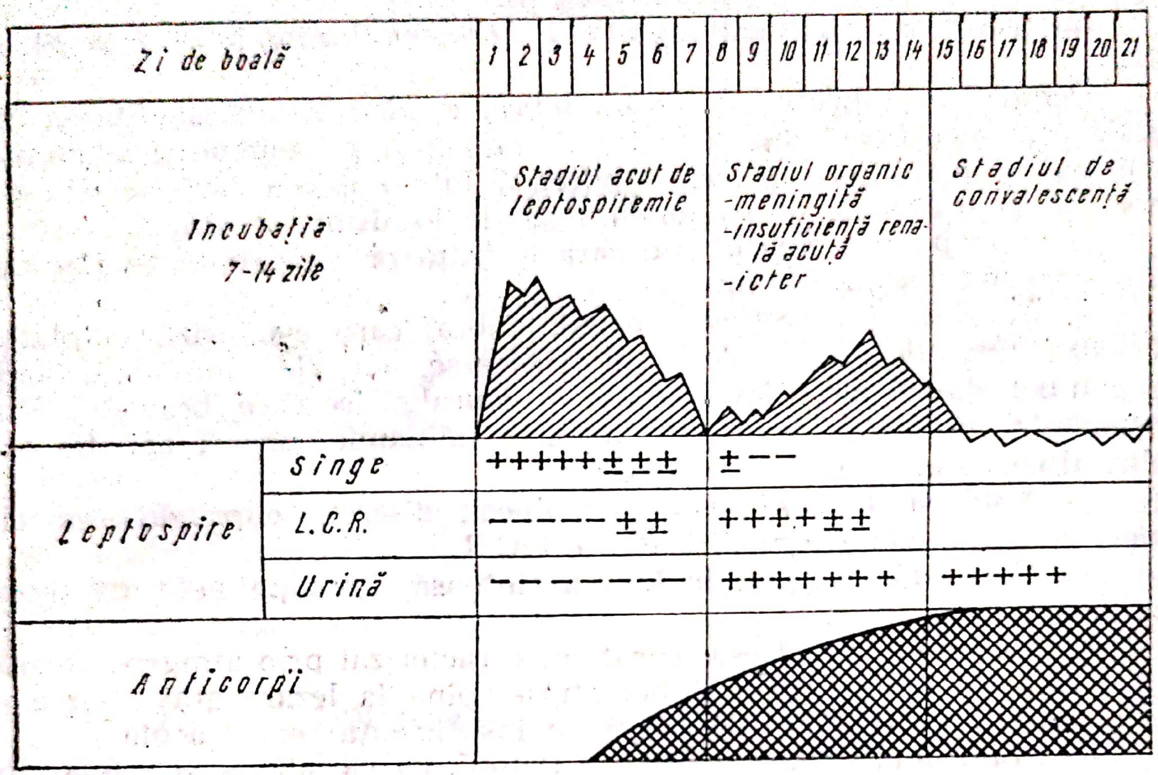

Zi de boală
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
Incubația 7-14 zile
Stadiul acut de leptospiremie
Stadiul organic -meningită -insuficiență renală acută -icter
Stadiul de convalescență
Leptospire
Singe
+++++±±±
±−−
L.C.R.
−−−−−±±
++++±±
Urină
−−−−−−−−
+++++++
+++++
Anticorpi

Fig. 9.4. — Leptospiroza. Schema evoluției.

Leptospiroze fără icter:

— *Leptospiroza gripotifică*. determinată de *L. gripotyphosa*, este caracterizată prin febră, frisoane, mialgii, cefalee, congestie conjunctivală, erupție cutanată. Boala are o evoluție scurtă și favorabilă. Și alte tipuri de leptospire pot determina această formă.

— *Meningita leptospirotică,* localizarea frecventă, se manifestă, prin cefalee, fotofobie, rahialgii, semne meningiene. În L.C.R., se constată reacția Pandy slab pozitivă, 100—1 000 elemente/mm^3, predominînd polinuclearele, la început, iar apoi mononuclearele polimorfe. Este determinată în special de *L. pomona*, dar poate fi produsă și de alte leptospire, fiind întîlnită frecvent la îngrijitorii de porci. Mai este denumită și meningita tinerilor porcari.

Evoluție. Forma icterică, după o evoluție de 2—4 săptămîni, dacă nu este tratată cu antibiotice, intră în convalescență, care este lungă, trenantă, persistînd îndelungat o astenie fizică și uneori psihică.

În cursul leptospirozelor, mai ales al celor icterice, pot să apară *complicații* neurologice (encefalomielită, nevrite, mielite). Sînt citate și complicații oculare (conjunctivită, iridociclită, chiar nevrită optică).

Prognostic. În leptospirozele anicterice, vindecarea este regula, fără sechele. În formele icterice, mai ales în leptospiroza icterohemoragică, evoluția este mai severă, mortalitatea ajungînd aproape la 20%. Tarele organice și tratamentul început tardiv favorizează evoluția fatală.

9.5.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe *date epidemiologice, date clinice* și — indispensabil — pe *date de laborator.*

Date clinice : sindromul infecțios general, febra, mialgiile, injecția conjunctivală, sindromul meningian și atingerea renală.

Date epidemiologice : apariția bolii în lunile de vară-toamnă, contact cu animale (cîini, porci, rozătoare), baie mai ales în ape stătătoare. La copil, la care leptospiroza este destul de frecventă, se va investiga mai ales dacă a făcut baie în bazine sau în apă stătătoare, posibil poluate, sau dacă s-a jucat cu cîinii.

Examenele specifice de laborator confirmă diagnosticul.

Izolarea leptospirei se face prin culturi din sînge, în prima săptămînă de boală, pe mediul Fletcher sau Korthof, folosindu-se o cantitate mică de sînge, sau prin inoculare la cobai sau la hamster tînăr. Inocularea se face intraperitoneal, cu 3—4 ml de sînge proaspăt. După cîteva zile, se pot pune în evidență leptospire în cavitatea peritoneală a acestor animale, care după 7—14 zile de la inoculare fac o boală febrilă cu icter și mor. Izolarea leptospirelor, în a 2-a săptămînă de boală, se face din urină, prin aceleași metode descrise mai sus.

Diagnosticul serologic este cel mai frecvent folosit.

Reacția de fixare a complementului, folosită pentru a selecta serurile pozitive, se face cu un antigen nespecific, fiind semnificativă de la titrul de 1/16 în sus.

Reacția de aglutinare-liză folosește drept antigen, leptospire vii sau omorîte, stabilind și tipul de leptospire. Titrul aglutinant crește mult în cursul bolii, ajungînd pozitiv la 1/10 000 sau chiar la diluții mai mari.

Diagnosticul diferențial. În cadrul *sindromului febril* prelungit, diagnosticul diferențial se face cu febrele prelungite (vezi cap. *8.3.6.).*

În cadrul *sindromului icteric cu febră,* diagnosticul diferențial se face cu alte infecții, care determină icter febril, și anume :

— hepatita acută virală, care la începutul evoluției poate prezenta și febră, prezintă creșterea transaminazelor, V.S.H. normal, leucopenie ;

— septicemiile cu variate etiologii, care prezintă deseori icter toxic, prezintă o poartă de intrare, metastaze septice, iar prin hemoculturi și prin culturi din alte produse patologice se izolează agentul etiologic ;

— salmonelozele, mai ales febra paratifoidă C și uneori și febra tifoidă, care pot prezenta și icter, prezintă leucopenie, iar salmonela se izolează prin hemoculturi și coproculturi ;

— angiocolita acută, cu febră și icter, prezintă dureri în hipocondrul drept, icter, crize dureroase în hipocondrul drept în antecedente, eventual în biliculturi crește germenul etiologic ;

— febra bilioasă hemoglobinurică prezintă un sindrom de hemoliză acută și hemoglobinurie masivă, cu blocaj renal consecutiv ; apare la un caz cunoscut de malarie.

În cadrul *sindromului meningian*, diagnosticul diferențial se face cu alte meningite cu lichid clar (vezi cap. *10.2.4.*), precum și cu reacțiile meningiene din variate infecții.

9.5.5. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Tratamentul leptospirozelor se face obligatoriu în spitalul de boli infecțioase.

Tratamentul antimicrobian constituie tratamentul de bază al leptospirozei. Se utilizează unul din următoarele antibiotice : *penicilina G* (2 400 000 U./zi), *eritromicina propionil* (30—40 mg/kilocorp/zi), *tetraciclina* (40—50 mg/kilocorp/zi, la copilul mare și la adult). Durata tratamentului cu antibiotice este de obicei de 7 zile.

Tratamentul patogenic este important, în starea de șoc sau cu icter intens, cînd este indicat *hemisuccinatul de hidrocortizon* (10—20 mg/kilocorp/zi).

În cazurile cu *insuficiență renală acută* se aplică tratament cu furosemid intravenos ; în cazurile care nu răspund la acest tratament, se aplică hemodializă sau dializă peritoneală.

Tratamentul de susținere cuprinde vitamina C, vitamine din grupul B și vitamina K.

Profilaxie. Leptospiroza este o boală de izolare obligatorie și de declarare obligatorie. Măsurile de dezinfecție se fac continuu pentru urină, sînge și secrețiile bolnavilor.

Măsuri de profilaxie generală. Educația sanitară a populației este importantă, în special a celor care prin profesiunea lor vin în contact cu animale sau a celor care lucrează în orezării, în terenuri mlăștinoase, canale de irigații etc. Aceștia trebuie să ia măsuri de protecție după caz (cisme de protecție etc.).

Copiii vor fi educați să nu facă baie în ape stătătoare, mlaștine sau bazine, care pot fi contaminate cu excrete de animale.

Profilaxia leptospirozei este în funcție și de depistarea bolii la animalele domestice și în special la cîini. Copiii vor fi educați să evite contactul cu cîinii.

Profilaxia specifică prin *vaccinare antileptospirotică* se poate aplica atît pentru oamenii expuși, cît și pentru cîini, bovine și porcine. Vaccinul trebuie preparat din serotipurile de leptospire care domină într-o regiune. Vaccinul antileptospirotic protejează animalele împotriva infecției simptomatice, dar nu împiedică starea de excretor de leptospire.

Vaccinarea antileptospirotică a muncitorilor expuşi şi a copiilor peste 8 ani, în U.R.S.S., se face în lunile de primăvară, în zonele cu umiditate crescută. Vaccinarea se repetă după 6 luni. În Franța, se vaccinează muncitorii de la canale cu un vaccin monovalent conținînd *L. icterohemorrhagiae*, care se administrează în 3 prize la 15 zile interval şi la 6 luni.

În infecțiile accidentale, se recomandă *profilaxie cu antibiotice* (penicilină sau eritromicină).

BIBLIOGRAFIE

ABDUSSALAM M. —Leptospirosis, a global problem. În vol.: Leptospirosis, Leptospira and other Spirocheta, Nat. Simposion, Bucureşti, 1975, 25—27 sept.

BABUDIERI B. — Laboratory Diagnosis of Leptospirosis, *Bull. Wld Hlth. Org.*, 1961, 24, 45.

BUŞILĂ VL. şi colab. — Contribuții la clinica leptospirozei, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1957, 8, 259.

COMBIESCU D. şi colab. — Răspîndirea leptospirozelor în R.P.R., *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1954, 5, 461.

FEIGIN R. şi colab. — Human Leptospirosis from immunized dogs, *Ann. intern. Med.*, 1973, 79, 777.

GAULD T. şi colab. — Leptospiral Meningitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1952, mai 228.

JOHNSON W. şi colab. — Serum Creatinine Phosphakinase in Leptospirosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 981.

NICOLESCU MARCELA, MOLDOVEANU GH. — Folosirea mediilor de cultură cu ser de caie pentru izolarea şi întreținerea tulpinilor de leptospire, *Microbiologia (Buc.)*, 1976, 21, 49.

PRODROM I. — Rinichiul în leptospiroză, *Viața med.*, 1970, 2, 55.

SEFER M. — Détermination de la toxicité des leptospires, *Arch roum. path. exp.*, 1965, 24, 555.

STURZA NINA şi colab. — Human Leptospirosis in Roumania (1962—1966), *Brit. med. J.*, 1969, 1, 228.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

TORTEN M. şi colab. — A new leptospiral vaccine for use in man, *J. infect. Dis.*, 1973, 128, 647.

VOICULESCU M. — Boli infecțioase. ed. a IIIa, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

WONG M., şi colab. — Leptospirosis: a childhood disease, *J. Pediat.*, 1977, pag. 4, 532.

* * * — Leptospirosis S.U.A. *Morbidity and Mortality*, 1977, nr. 4, 21.

* * * — Clasification des leptospiroses, *Bull. O.M.S.*, 1965, 32, 881.

9.6. TIFOSUL EXANTEMATIC

9.6.1. DATE GENERALE DESPRE RICKETTSIOZE

Rickettsiozele sînt boli ale omului, care apar sporadic, epidemic sau endemic, şi care au următoarele *caractere comune:*

— Agenții patogeni sînt microorganisme, care fac parte din grupul *Rickettsia*, ocupînd un loc intermediar între bacterii şi virusuri. Ca şi bacteriile, rickettsiile pot fi colorate şi vizualizate la microscopul obişnuit. Rickettsiile se divid prin fisiune binară, conțin ARN şi ADN, peretele celular conține acid muramic și acid aminopimelic și produc o endotoxină. Spre deosebire de bacterii, rickettsiile nu pot fi cultivate pe medii de cultură, ele se dezvoltă numai intracelular. Sînt microorganisme cocobacilare, care se colorează cu colorația Giemsa sau Giménez; sînt gramnegative. Rickettsiile pot infecta șoarecii, cobaii, embrionul de găină și se pot cultiva pe culturi celulare.

— *Patogenia* rickettsiozelor este asemănătoare. Infecția rickettsiană este o boală răspîndită prin insecte hematofage (păduchi. purici, căpușe). Cu excepția tifosului exantematic, omul este o gazdă întîmplătoare, rezervorul de rickettsii fiind mamiferele mici și vitele. Invazia organismului are loc pe cale sanguină, iar multiplicarea rickettsiilor are loc în endoteliul vaselor mici, unde se produc leziuni ale capilarelor și ale vaselor mici, urmate de tromboze, trombocitopenie și chiar coagulare diseminată intravasculară.

— *Tabloul clinic* al acestor boli este asemănător, cu stare tifică, febră și examen maculopeteșial.

— Infecția este urmată de apariția de *anticorpi* fixatori de complement specifici și de anticorpi aglutinanți împotriva antigenului de *Proteus vulgaris* OX (OX_{19}, OX_2, OXK). Aceste boli sînt imunologic distincte și nu determină imunitate încrucișată.

— Rickettsiozele răspund favorabil la *tratamentul antibacterian* cu tetraciclină sau cu cloramfenicol.

Clasificarea rickettsiozelor poate fi făcută în raport cu rezervorul de infecție uman sau extrauman sau în raport cu vectorii principali.

În raport cu *rezervorul de infecție*, rickettsiozele se împart astfel:

— *rickettsioze proprii omului* (tifosul exantematic), în care omul constituie singurul rezervor de rickettsii;

— *rickettsioze* sau *tifosuri zootice,* în care rezervorul de rickettsii este reprezentat de variate animale domestice și sălbatice, parazitate de căpușe, care servesc la răspîndirea acestor boli, omul infectîndu-se întîmplător, intrînd în ciclul de transmitere naturală a infecției respective prin contact cu vectorii acestor tifosuri.

În raport cu *vectorii principali*, rickettsiozele se împart în: tifosul de păduchi (tifosul exantematic), tifosul de pureci (tifosul murin), tifosul de căpușă (febra butonoasă).

În tabelul 9.I. figurează principalele rickettsioze.

Tifosul exantematic (tifosul de păduche) este o boală infecțioasă acută, severă, cu potențial fatal, provocată de *Rickettsia prowazekii,* transmisă de la om la om prin intermediul păduchelui, caracterizată clinic prin febră înaltă, cefalee, algii generalizate, stare tifică, erupție centripetă maculopapuloasă, uneori peteșială, cu tulburări multiple nervoase și circulatorii.

Existența tifosului exantematic este cunoscută de multă vreme, ca una din principalele boli pestilențiale ale istoriei. Războaiele au fost întovărășite, printre altele, de epidemii de tifos exantematic. Și la noi în țară, cele două războaie mondiale au determinat epidemii mari de tifos exantematic. Ultima mare epidemie a fost în cel de-al doilea război mondial și în anii ce au urmat. Introducerea în 1948, a tratamentu-

Tabelul 9.1

Rickettsioze mai frecvente

Grupul	Denumirea bolii	Agent etiologic	Rezervor de rickettsii	Vector	Mod de transmitere
Rickettsioze proprii omului	Tifosul exantematic	*R. prowazekii*	Om	Păduche	Om-păduche-om
	Febra de 5 zile	*R. quintana*	Om	Păduche	Om-păduche-om
Rickettsioze cu rezervor extrauman	Tifosul murin	*R. mooserii*	Șobolan	Purice	Șobolan-purice-om
	Febra butonoasă	*R. conorii*	Cîine- Rozătoare	Căpușă	Cîine-căpușă-om
	Rickettsioza variceliformă	*R. akari*	Șoarece	Căpușă	Șoarece-larvă de căpușă-om
	Febra Q	*Coxiella burneti*	Bovine Căpușă Ovine	Căpușă	Aerian-digestiv

lui cu cloramfenicol și apoi cu tetraciclină a rezolvat practic problema tifosului exantematic și a celorlalte rickettsioze. Începînd din 1949, cifra morbidității a scăzut brusc, iar apoi prezintă valori din ce în ce mai scăzute. În 1971, tifosul exantematic a fost șters din lista bolilor carantinare.

9.6.2. ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Etiologie. *Rickettsia prowazekii*, un cocobacil mic, măsoară 0,25 — 0,35 μm. Colorat cu metoda Giemsa sau Giménez apare bipolar. *R. prowazekii* poate infecta cobaii și embrionul de găină. Rămine viabilă ani de zile, în stare de liofilizare la —70°C. Este inactivată, în 30 de minute la 56° și în cîteva ore la 37°. Este distrusă de fenol și formol.

Infecția cu *R. prowazekii* este urmată de apariția în timpul convalescenței, de anticorpi aglutinanți anti-Proteus OX_{19} și anticorpi fixatori de complement specifici.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Tifosul exantematic este prezent în zone endemice din Asia, Africa, America de Sud și America Centrală. Apare mai frecvent în regiunile temperate și reci. Incidența tifosului este în scădere continuă pe întregul glob.

În țara noastră, s-a putut dovedi absența acestei boli la cei născuți după 1945. Rarele cazuri de tifos, care mai apar, în țara noastră, sînt tifos de reîmbolnăvire, denumit și boala Brill-Zinsser (vezi 9.6.5.).

Izvorul de infecție este omul infectat cu boală aparentă sau cu formă inaparentă. Bolnavul de tifos exantematic este contagios 18—20 de zile, adică ultimele 2 zile ale incubației, toată perioada de stare și primele zile de apirexie. Acest interval de contagiozitate corespunde perioadei de rickettsiemie, care este inegală, fiind mult mai intensă în formele grave și discontinuă în formele ușoare.

Formele ușoare, fruste și atipice de tifos exantematic, așa cum apar mai ales în cazurile sporadice de tifos repetat, constituie rezervorul de rickettsii în perioadele interepidemice.

Nu s-a reușit pînă în prezent să se demonstreze convingător existența unor izvoare de infecție extraumane, prin intervenția animalelor în epidemiologia acestei rickettsioze.

Transmiterea tifosului exantematic de la om la om se realizează pe cale indirectă prin intermediul păduchelui uman de corp *(Pediculus corporis)* sau a păduchelui de cap *(P. capitis)* și probabil a celui pubian *(Phtirius pubis)*. Aceștia joacă rolul de vectori și de gazde intermediare. Păduchele se hrănește numai cu sînge uman. El se poate infecta cu *R. prowazekii* în perioada de rickettsiemie, fiind necesară o cantitate mică de sînge pentru infectare. În primele 6—8 zile de la prînzul infectant, rickettsiile pătrunse în tubul digestiv al păduchelui se multiplică în celulele endoteliale ale intestinului, după care acestea se umflă și se sparg revărsîndu-și conținutul bogat în rickettsii în lumenul intestinal. Păduchele face o diaree și elimină cantități mari de crote (dejecte) infecțioase, care conțin rickettsii. Păduchii au tendința de a părăsi bolnavii febrili și cadavrele, trecînd la persoane sănătoase, pe care le pot infecta. Rickettsiile pătrund în organismul uman prin leziuni cutanate minime (scărpinat), prin înțepătura păduchelui, dacă trompa este contaminată cu dejecții, sau chiar prin pielea intactă.

Pătrunderea rickettsiei se poate face și prin căile respiratorii, prin inhalarea de praf, conținînd dejecte infectante ale păduchilor, provenind de pe rufe intens parazitate.

Deoarece *R. prowazekii* este prezentă numai în sîngele bolnavilor sau al persoanelor cu forme inaparente, nu este posibilă transmiterea infecției direct de la om la om prin simplul contact.

Receptivitatea față de tifosul exantematic este generală, indiferent de vîrstă. Copiii fac forme mai ușoare și tot astfel femeile pînă la 40—45 de ani. Adulții peste 40 de ani și bătrînii fac forme mai severe. Factorii favorizanți sînt acei care întrețin pediculoza, și anume : promiscuitatea, aglomerațiile, fluctuațiile de populație, lipsa de rufărie și neschimbarea acesteia. Aceste condiții se realizează în timp de război, secetă, foamete, deplasări de populație, aglomerații etc.

Imunitatea cîștigată după boală este destul de solidă și durabilă, dar nu absolută. Reîmbolnăvirile sînt posibile și se produc mai ales după trecerea unei perioade îndelungate de la prima îmbolnăvire, în urma scăderii rezistenței organismului, prin carențe alimentare, oboseală, surmenaj, depresie psihică și pe măsura scăderii treptate a imunității.

9.6.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. În tifosul exantematic, rickettsiile invadează *celulele endoteliale ale capilarelor* și *vaselor mici,* unde se multiplică considerabil, determinînd *leziuni vasculare importante.* Întreaga simptomatologie este determinată de intensitatea leziunilor vasculare, care provoacă anoxie tisulară, hiperpermeabilizarea endoteliilor vasculare, tulburări în hemodinamică, dezechilibre hidrominerale și în repartiția proteinelor. Dacă tulburările vasculare durează îndelungat, ele duc la *leziuni degenerative parenchimatoase* în variate organe.

Tulburarea primordială, care apare ca rezultat al leziunii provocate de *R. prowazekii,* este *permeabilitatea crescută a membranei endoteliale,* cu tendință la extravazare a plasmei în țesuturi, ducînd la anoxia țesuturilor și la tulburări în schimburile gazoase dintre celule și vase. Suferința celulată se exprimă prin *leziuni de degenerescență* de diferite grade în organe, cu manifestările clinice corespunzătoare suferinței organelor lezate.

Leziunile capilare sînt agravate de substanțele toxice, rezultate din distrugerile tisulare.

Toxina rickettsiană pare să aibă un rol important în patogenia tifosului exantematic, în producerea stării toxice din formele grave de tifos exantematic.

Leziunile sistemului nervos determină gravitatea bolii. Cu cît sînt mai intense, forma clinică este mai gravă. Leziunile sistemului nervos central agravează insuficiența circulatorie, iar cele ale sistemului nervos vegetativ produc tulburări vasculomotorii grave.

În *sînge,* există hipoproteinemie, hiperazotemie, cloropenie, hiperpotasemie, scăderea rezervei alcaline. Volumul sanguin scade, ceea ce îngreuiază circulația, realizîndu-se uneori colaps circulator.

Anatomie patologică. Leziunile patologice tipice apar în *celulele endoteliale ale vaselor sanguine mici.* Multiplicarea rickettsiilor determină edem, depunere de fibrină și de plachete și obstrucția vaselor, urmată de tromboză, hemoragie și acumulare perivasculară de neutrofile, macrofage și limfocite. Aceste leziuni vasculare sînt larg răspîndite, dar sînt cel mai întinse în piele, miocard, mușchii scheletici, rinichi și sistemul nervos central.

9.6.4. TABLOU CLINIC

Incubația este în medie de 12 zile (8—16). Excepțional, poate fi de 5 pînă la 21 de zile. Infecțiile masive au incubații mai scurte. În ultimele zile ale incubației, sîngele bolnavilor este infectant (rickettsiemie).

Debutul este brusc, cu febră care crește repede la 39—40° și frisoane repetate. Mai rar, boala începe cu indispoziție, cefalee și oboseală. Cefaleea este constantă, puternică și chinuitoare, ca într-o meningită. Bolnavii se plîng de dureri musculare și hiperestezie. Starea generală este afectată de la început : neliniște, excitație, ușoare tulburări de coordonare, care fac pe bolnav să se clatine ca un om beat. Bolnavul este nevoit să se așeze la pat, neputînd duce boala pe picioare mai mult de

2—3 zile. Faciesul este congestionat, ochii injectaţi şi umflaţi, dînd un aspect de om beat, încruntat. Uneori, se observă un uşor exantem faringian.

Perioada de stare. În 3—4 zile, toate fenomenele descrise la debut se accentuează şi bolnavul intră în perioada de stare.

Febra durează în medie 14 zile (12—16). Ea creşte în 2—3 zile la 39—40°, se menţine cu mici remisiuni pînă la 9—12 zile de boală, apoi scade în lisis rapid de 3—5 zile, defervescenţa producîndu-se în medie în ziua a 14-a. La copil şi cîteodată şi la adult, febra poate dura mai puţin (9—12 zile) ; în caz de complicaţii, febra se prelungeşte la 16—18 zile. Scăderea febrei nu coincide totdeauna cu vindecarea clinică.

Erupţia exantematică constituie semnalul caracteristic al bolii. Apare între a 4-a şi a 6-a zi şi dispare odată cu căderea febrei ; păleşte des cu 1—2 zile înainte, persistînd elementele hemoragice. În formele grave, erupţia persistă sau chiar se accentuează, odată cu căderea febrei. Elementele eruptive se află în derm la diferite adîncimi şi se compun din macule (pete neregulate) rotunde, uşor dinţate, rău delimitate, izolate, care nu confluează, de culoare roşie palidă şi de mărimi diferite. La început, sînt macule congestive, care dispar la presiune ; de obicei, se transformă într-o maculă purpurică, peteşială, care nu mai dispare la presiune, din cauza unor rupturi mici vasculare. Erupţia caracteristică a tifosului este peteşială. Aceste leziuni prezintă, cu timpul, un viraj de culori, din cauza modificărilor de culoare a pigmentului sanguin extravazat. Transformarea peteşială a erupţiei poate lipsi în formele uşoare.

Erupţia apare pe trunchi, în regiunile subclaviculare, axile, pe faţa internă a braţelor, spate, flancuri. Erupţia apare şi se desăvîrşeşte oarecum într-un puseu unic, care durează 1—2 zile. Generalizarea este centrifugă, extremităţile membrelor fiind atinse în ultimul rînd. Erupţia se întinde la trunchi şi membre, excepţional la gît. Faţa este respectată.

Intensitatea erupţiei este, de obicei, în raport cu gravitatea bolii. Ea poate fi discretă sau numeroasă şi deasă. Erupţia poate lipsi (tifos fără erupţie). La persoanele cu piele pigmentată, se vede uneori foarte greu. Aspectul general al erupţiei a fost comparat cu un „cer înstelat", cu elemente inegale ca dimensiune şi culoare.

Erupţia poate fi însoţită de tulburări vasomotorii, ca eriteme fugace şi culoarea roşie a feţii şi chiar a întregului corp, şi de o fragilitate vasculară, care se poate pune în evidenţă prin semnul Rumpel-Leede.

Gradul de intensitate a fenomenelor nervoase indică şi prognosticul bolii. Poate în nici o altă boală infecţioasă nu se constată un repertoriu atît de bogat de tulburări nervoase motorii, senzitive şi psihice. Aceste fenomene sînt foarte variate, în funcţie de localizările leziunilor vasculare, dominînd în diferiţi centrii sau segmente ale sistemului nervos. Cefaleea este nelipsită şi, de obicei, este intensă şi chinuitoare. Apar tulburări de echilibru şi de coordonare (aspect de om beat).

Psihicul este afectat, bolnavii prezintă delir, insomnie, stare confuzională (mai ales la început), apoi depresie, ataxoadinamie, apatie, bradicardie şi chiar comă, uneori întretăiată de perioade de agitaţie. Uneori, prezintă un sindrom de negativism şi mutism. De multe ori, au amnezie retrogradă. Tulburările neurologice variază după localizarea leziunilor în nevrax: leziuni bulbare, tulburări în vorbire (dizartrie), de deglutiție, bolnavii nu pot scoate limba, prezintă dispnee, sughiț etc.

Se pot observa paralizii oculare, miozis, tulburări de auz, de echilibru și de coordonare, tulburări de tonus muscular, uneori cu hipertonie musculară sau flexibilitate de ceară. Pot să apară tremurături ale extremităților și ale limbii, tresăriri musculare, contracturi fibrilare, uneori accese epileptiforme, eclamptice. Reflexele osteotendinoase sînt exagerate, alteori încetinite sau chiar absente. Pupilele reacționează leneș la lumină. Se pot produce tulburări sfincteriene, tulburări de sensibilitate, cu hiperestezie la început, apoi cu hipoestezie sau chiar cu abolirea sensibilității. Mai ales după căderea febrei, poate să apară polinevrita, care persistă vreme îndelungată.

Reacția meningiană este frecventă, L.C.R. este hipertensiv, clar (uneori xantocromic), cu 30—300 elemente/mm^3, rareori mai mult, citologia fiind des necaracteristică (cel mai des limfocite) și cu reacția Pandy moderat pozitivă.

Fenomenele circulatorii sînt importante, mai ales în a doua săptămînă, fiind condiționate în mare parte de leziunile vasculare și de tulburările de ordin fiziopatologic care urmează: permeabilitatea crescută a pereților vasculari, mergînd pînă la rupere.

Hipotensiunea este constantă și poate duce la colaps, prin vasodilatație periferică și scăderea masei circulante. Scăderea tensiunii arteriale este însoțită, în aceste cazuri, de scăderea tensiunii venoase, cianoză, răcirea extremităților și bolnavul poate intra în comă. Aceste tulburări se pot produce în perioada de stare a bolii sau chiar după scăderea febrei.

Bolnavii au o *fragilitate vasculară crescută*, ceea ce explică transformarea hemoragică a erupției, peteșiile și extravazatele sanguine și uneori hemoragiile mucoaselor sau viscerelor. Către sfîrșitul bolii, se pot observa mai ales la bolnavii subnutriți și ținuți în frig, gangrene ale extremităților prin arterite periferice.

Aparatul respirator poate prezenta: laringită, bronhopneumonie, infarct pulmonar, pleurezie etc.

Tulburări digestive (relativ rare): vărsături, sughiț, meteorism. Splina este moderat mărită. Ficatul de obicei nu este modificat.

Tulburări urinare: oligurie, uneori albuminurie, cilindrurie variabilă și hematurie microscopică. Leziunile renale, de obicei, nu sînt foarte intense și nu rămîn decît rareori glomerulonefrite cronice sau scleroze renale.

Modificări umorale. De obicei, există leucocitoză 10 000—15 000/mm^3, cu polinucleoză și deviere la stînga. În cazurile grave, se observă o creștere a mononuclearelor și plasmocitelor.

Ureea prezintă aproape întotdeauna o creștere peste 200—300 mg%, aceasta producîndu-se de obicei către sfîrșitul perioadei de stare, dar și după căderea febrei și în convalescență. În cea mai mare parte, azotemia este extrarenală, prin distrugerea masivă de proteine, deshidratare și cloropenie.

9.6.5. EVOLUŢIE, COMPLICAŢII, FORME CLINICE, PROGNOSTIC

Evoluţie. Febra durează în medie 14 zile. După căderea febrei, tensiunea arterială creşte, fenomenele nervoase dispar şi bolnavul dobîndeşte o imunitate solidă, dar nu absolută. După mai mulţi ani, pot surveni reîmbolnăviri de obicei mai uşoare.

Complicaţii. Acestea pot fi constituite prin predominanţa unui sindrom, ca : encefalită, colaps, insuficienţă cardiovasculară, azotemie, nevrite, artrite etc.

Mai pot surveni infecţii bacteriene supraadăugate, în special cu coci piogeni (streptococi, stafilococi), în cursul bolii sau în convalescenţă, sub formă de pleurezie, erizipel, otită, parotidită, angină, flegmon Ludwig, bronhopneumonie, noma, escare, gangrene.

Cauza morţii poate fi multiplă, de obicei fiind mai mulţi factori, care se combină. Colapsul total precoce apare în formele fulgerătoare. Encefalita, insuficienţa cardiovasculară şi infecţiile intercurente sînt cauzele obişnuite ale morţii.

Forme clinice. Tifosul exantematic poate evolua de la *forme inaparente, ambulatorii* şi *uşoare* (mai ales la copil şi în reîmbolnăviri), pînă la *forme grave* sau *fulgerătoare*. Formele uşoare apar la copii şi la vaccinaţi.

Tifosul exantematic de reîmbolnăvire sau tifosul repetat sau boala Brill-Zinsser. În ultimile decenii, tifosul a apărut mai ales sub formă de cazuri sporadice, la cei care mai suferiseră de tifos cu mai mulţi ani înainte (tifos repetat). Apariţia acestor reîmbolnăviri presupune redeşteptarea infecţiei vechi (recădere), prin persistenţa rickettsiei în organism *.

În mediul neepidemic şi neparazitat, indemn de tifos, timp de mai mulţi ani, în lipsa sursei de infecţie şi a agentului vector (păduchele), reîmbolnăvirile care apar la foştii bolnavi sau la persoane care au trăit cîndva într-o epidemie de tifos, se explică prin persistenţa rickettsiei în organismul foştilor bolnavi. A doua îmbolnăvire nu este altceva decît redeşteptarea primei infecţii, probabil într-un moment de scădere a imunităţii. În aceste cazuri, este vorba deci de un tifos exantematic de recădere (boala Brill-Zinsser). Această formă de recădere apare sporadic, în tot timpul anului, în absenţa păduchelui, mai ales la persoanele în vîrstă, care în urmă cu 10—25 de ani au suferit de tifos exantematic sau au trăit în mijlocul unei epidemii (probabil au făcut forme inaparente).

Tifosul exantematic de recădere (boala Brill) are o evoluţie uşoară, atipică, uneori frustă. Febra durează 7—10 zile, nefiind prea ridicată. Starea generală nu este grav afectată, erupţia este discretă şi durează numai 1—2 zile, iar manifestările nervoase şi circulatorii sînt benigne. Rickettsiemia este redusă şi de durată scurtă. Reacţia Weil-Felix este în general negativă, dar reacţia de fixare a complementului, cu antigen de *R. prowazekii* este pozitivă în titru semnificativ, pentru confirmarea diagnosticului.

---

* În mediul epidemic şi parazitat există însă posibilităţi de reinfecţie foarte mari, dat fiind că imunitatea după boală nu este absolută. Se cunosc cazuri neîndoielnice de reinfecţie, de recidivă propriu-zisă (de ex., laboranţi şi medici din laboratoarele în care se lucrează cu rickettsii şi care au făcut tifos tipic, la cîţiva ani după ce mai suferiseră de un tifos exantematic).

Prognostic. În tifosul exantematic, prognosticul este foarte variabil. *Vîrsta* este un factor important de prognostic. Astfel, copiii fac formele cele mai uşoare, în timp ce persoanele peste 40 de ani fac forme severe.

Elemente de *prognostic imediat sever :* erupţie abundentă şi intens peteşială, fenomene nervoase importante (convulsii, agitaţie), leucocitoză marcată, supraadăugarea unor infecţii bacteriene.

Prognosticul tifosului exantematic a fost profund modificat de tratamentul cu tetraciclină sau cu cloramfenicol, care duce la rapida vindecare, mai ales dacă sînt administrate precoce.

9.6.6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe *date clinice, date epidemiologice* şi se confirmă prin *examene specifice de laborator.*

Datele clinice : febra, erupţia caracteristică şi semnele de afectare a sistemului nervos central.

Datele epidemiologice sînt fie existenţa unei epidemii, fie — în cazurile de tifos repetat — existenţa în antecedente a tifosului exantematic.

Izolarea rickettsiei se poate realiza prin inocularea la cobai a 3—5 ml de sînge de la bolnav, recoltat de preferinţă în primele 7—8 zile de boală. După 7—12 zile, cobaiul face o boală febrilă (40—41°) de cîteva zile. Izolarea rickettsiei se mai poate face prin inocularea sîngelui de bolnav la şoarece adult sau în sacul vitelin al oului embrionat. Nu este o metodă de rutină pentru confirmarea diagnosticului.

Reacţia Weil-Felix pune în evidenţă în serul bolnavului anticorpi aglutinanţi faţă de proteus OX_{19}. Titrul minim de diagnostic este de 1/250 semnificativ fiind creşterea lui dinamică. Este pozitivă la 90—95% din cazurile de tifos exantematic şi este negativă în tifosul repetat.

Reacţia de fixare a complementului, cu antigen specific de *R. prowazekii,* este examenul serologic, pe baza căruia se confirmă diagnosticul. Titrul minim pozitiv este de 1/32, care în cursul bolii creşte mult la 1/4 096.

Diagnosticul diferenţial, în perioada febrilă preeruptivă, se face cu : gripa, pneumonia, malaria, febra tifoidă (vezi şi *8.3.6.).* În perioada eruptivă, diagnosticul se face cu : rujeola (vezi şi *6.2.5.),* febra tifoidă etc.

9.6.7. TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Tratament. Bolnavii de tifos exantematic trebuie deparazitaţi, prin îmbăiere cu apă şi săpun şi prin pudrare cu un agent eficient împotriva păduchilor.

Supravegherea permanentă şi îngrijirile zilnice atente sînt importante pentru bolnavii stuporoşi. La nevoie, poate fi necesară sedarea cu cloral hidrat.

Tratamentul antibacterian constituie tratamentul de bază. Antibioticele cele mai eficiente sînt *tetraciclina* și *cloramfenicolul,* care se administrează în doze de 50—100 mg/kilocorp/zi. Răspunsul favorabil la antibiotice survine de obicei după 2 zile, continuîndu-se administrarea lor încă 3—5 zile de afebrilitate.

Tratamentul cu antibiotice este foarte eficient cînd este început în primele 5—7 zile de boală ; mai tîrziu, tratamentul rămîne eficient, dar tulburările circulatorii și dezechilibrele umorale necesită un tratament suplimentar.

În formele hipertoxice, tratamentul cu *hormoni corticoizi* (hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, 10—20 mg/kilocorp/zi), aduc o îmbunătățire substanțială.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se face cu ajutorul soluțiilor glucozate și fiziologice, pe cale intravenoasă. La acestea, se adaugă după nevoie vitamine (C și B_1) și antitermice.

Profilaxie. *Măsuri în focar.* Bolnavii de tifos exantematic trebuie depistați cît mai precoce și izolați în spitalul de boli infecțioase, după o prealabilă deparazitare. Efectele bolnavilor trebuie, de asemenea, deparazitate. Declararea nominală este obligatorie. Suspecții sînt tratați ca și bolnavii pînă la infirmare.

Contacții sînt supravegheați 21 de zile, cu termometrizare zilnică și deparazitare săptămînală și efectuarea reacției de fixare a complementului, pentru depistarea formelor fruste sau atipice.

Măsurile de *profilaxie generală* nespecifică au în vedere, în primul rînd, distrugerea păduchilor și ouălor acestora, prin deparazitare (îmbăiere, fierberea rufăriei, călcarea rufelor cu fierul de călcat, folosirea insecticidelor remanente). Populația este educată și antrenată în aplicarea acestor măsuri.

Deparazitarea se poate face cu DDT. Suprimarea păduchilor printr-un ansamblu de măsuri igieno-sanitare constituie soluția cea mai bună, pentru combaterea și suprimarea treptată a tifosului exantematic.

Pentru *profilaxia specifică,* se folosește *vaccinul antiexantematic,* preparat din suspensii de rickettsii, cultivate pe sacul vitelin al oului embrionat, tratate apoi cu fenol sau formol. Se folosesc 2 doze de 1 ml. subcutanat, la 4 zile interval ; pentru rapel, se injectează o singură doză, la interval de 6 luni. Vaccinul conferă o imunitate moderată și trecătoare, determinînd o evoluție ușoară a tifosului și nu împiedică apariția bolii.

Vaccinul antiexantematic viu, preparat cu tulpina E nevirulentă, a dat rezultate bune la primele încercări.

La contacții siguri, se poate face *profilaxia cu tetraciclină.*

9.7. FEBRA BUTONOASĂ

Febra butonoasă* este o boală infecțioasă, determinată de *Rickettsia conorii,* transmisă la om prin înțepătura unei căpușe, caracterizată clinic printr-o erupție generalizată maculo-papuloasă, febră și cefalee, avînd o evoluție favorabilă.

---

* Mai este denumită : febra de Marsilia, febra escaro-nodulară, febra de căpușe, tifosul de căpușe din Africa de Sud.

9.7.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE

Etiologie. *Rickettsia conorii* are asemănări antigenice cu alte rickettsii, formînd împreună cu *R. australis* și *R. sibirica* un subgrup special, răspîndit în Europa, Asia și Africa. Aceste specii se deosebesc între ele prin antigenele specifice de tip pe care le posedă, cu reacții serologice specifice. Inocularea intraperitoneală la cobai, determină o vaginalită.

Epidemiologie. Este răspîndită endemic în jurul Mării Mediterane și al Mării Negre.

În țara noastră, febra butonoasă a apărut la Constanța și la București. Numărul de cazuri în București a fost în creștere între 1948 și 1953, după care incidența a scăzut, ajungîndu-se la 20 cazuri anual. După 1959, au mai apărut sporadic cîteva cazuri pe an.

Rezervorul de rickettsii, în Europa, este cîinele, care face o boală ușoară sau chiar numai o infecție inaparentă, sîngele fiind însă virulent.

Vectorul este căpușa cîinelui, *Rhipicephalus sanguineus,* care face o infecție cu transmitere ereditară.

Transmiterea bolii la om se face indirect, prin intermediul căpușei cîinelui. Contaminarea interumană nu se produce. Infecția la om se face prin înțepătura făcută de căpușă sau prin strivirea căpușei pe tegument. Astfel, rickettsiile pătrund prin tegumentul înțepat sau prin escoriații sau prin mucoasa conjunctivală (prin frecarea ochilor cu mîna contaminată). În regiunile endemice, se infectează persoanele care au cîini sau care se așază pe iarbă în locul unde circulă căpușele.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea dobîndită este puternică și durabilă.

Patogenie. La locul de pătrundere a rickettsiei, pe tegument, se formează o leziune locală, un *șancru de inoculare*, sub forma unei leziuni inflamatorii necrotice, cu aspectul unei escare. După pătrundere, rickettsiile *diseminează* prin sînge, producînd leziunile caracteristice rickettsiozelor, dar mai benigne.

9.7.2. TABLOU CLINIC

Incubația este în medie de 7 zile, cu variații de la 5 la 10 zile. În afară de leziunea produsă de înțepătura căpușei, nu se înregistrează nici o tulburare morbilă.

Debutul este cel mai des brusc, cu frison și febră ridicată (40°); alteori, febra ajunge la 40° în 2—3 zile. Febra se însoțește de cefalee persistentă, curbatură, mialgii, mai ales la nivelul gambelor; uneori, există ușoare tulburări digestive.

Perioada de stare, care (în medie) durează 7—10 zile, se caracterizează prin erupția caracteristică, care persistă uneori, însoțindu-se la accentuarea manifestărilor generale din debut.

Erupția apare după 2—4 zile de la debutul bolii, mai întîi pe membrele inferioare, alteori pe trunchi; apoi, se generalizează rapid, în mai multe puseuri, elemente eruptive apărînd pînă și pe față, pe pielea acoperită de păr, pe palme și plante.

Erupția este constituită din elemente maculopapuloase izolate, destul de dese pe trunchi, mai des la nivelul membrelor. Elementele nu confluează niciodată. Elementele, la început maculoase, devin repede infiltrate, butonoase sau papulonodulare. Dimensiunea elementelor eruptive variază de la 2 la 5 mm diametru. Culoarea lor este rozată sau roșie. Adesea, elementele iau un aspect hemoragic și nu dispar la presiune. Ele pălesc, în general, între a 8-a și a 10-a zi a bolii și dispar în 15—20 de zile. Pe membrele inferioare, erupția persistă mai mult, uneori chiar se accentuează (componentă hemoragică), după cedarea febrei, prezentînd totdeauna în această regiune cel mai evident și caracteristic aspect. Erupția poate lipsi la copil.

La nivelul mucoaselor, se constată injecție conjunctivală și enantem faringian.

În 30—60% din cazuri, se poate recunoaște *șancrul de inoculare* (locul unde s-a produs infecția prin mușcătura căpușei), sub forma unei mici escare negre de 5—10 mm diametru, înconjurată de o zonă hiperemică. Escara este nedureroasă, se poate însoți de adenopatie satelită și apare în perioada preeruptivă a bolii. Escara sau „pata neagră“ poate fi situată oriunde, pe membrele inferioare cel mai des ; la mîini (la persoanele care au scos cu mîna căpușele de la cîine) etc. Alteori, poarta de intrare poate fi conjunctivală, prin frecatul la ochi cu degetele murdare, cu care s-au scos sau s-au strivit căpușele. Excepțional, există mai multe „pete negre“. Escara persistă timp de 10 zile, apoi crusta brună care o acoperă cade, lăsînt o ulcerație superficială, de culoare roză, care se cicatrizează complet în cîteva zile.

Febra, în perioada de stare, se menține în platou la 39—40°. Există tahicardie și ușoară scădere a tensiunii arteriale. Starea generală nu este atît de mult afectată, ca în tifosul exantematic. Bolnavii sînt obosiți, abătuți, prezintă o cefalee supărătoare și persistentă, mialgii, artralgii, insomnie.

Rareori, starea generală este mai afectată, bolnavii prezentînd o stare tifică cu prostrație, uneori delir. Uneori, apar tulburări ale aparatului digestiv (inapetență, greață, vărsături, constipație sau diaree).

Tulburările umorale apar mai rar ca în tifosul exantematic, ureea sanguină putînd fi crescută ; rareori, există acidoză.

Leucograma este, de obicei, normală sau se constată leucocitoză ușoară (9 000 pînă la 10 000/mc), cu ușoară polinucleoză neutrofilă.

Perioada de convalescență. Defervescența se produce între a 10-a și a 16-a zi de la debut. Febra cade în lisis scurt, scăderea febrei putînd fi însoțită de o poliurie critică. Erupția dispare treptat, pălind progresiv ; dispariția se face mai încet pe membrele inferioare, unde mai poate persista încă 7—10 zile de la scăderea febrei. *La copil*, evoluția este mai ușoară prezentînd de obicei forme de scurtă durată (sub 10 zile), cu o erupție mai discretă, care apare mai tardiv ; pata neagră poate lipsi.

Complicații (foarte rare) : *pulmonare*, cu germeni asociați (pneumonii, pleurezii purulente) : *cardiace*, *vasculare* (flebite), *renale*, *nevrite*.

9.7.3. DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC, TRATAMENT, PROFILAXIE

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe *date epidemiologice* (focar epidemic prezența de cîini cu căpușe), *date clinice* (debut brusc cu febră, cefalee, mialgii, aspectul butonos al erupției, pata neagră) și *date de laborator.*

Izolarea rickettsiei se poate face prin inoculare intraperitoneală la cobai cu sînge de la bolnavii febrili (în primele 7 zile de boală). Cobaiul, după o incubație de 9 zile, face o boală febrilă, iar rickettsiile se izolează din splină.

Reacția de fixare a complementului cu antigen de *R. conorii* este analiza de rutină, care în titru semnificativ confirmă diagnosticul.

Diagnosticul diferențial cel mai important se face cu *tifosul exantematic*, în care starea generală este mai afectată, în special fiind prezente tulburările nervoase.

Erupția din febra butonoasă este infiltrată și butonoasă, în timp ce în tifos este maculoasă. În febra butonoasă, erupția nu respectă fața, palmele și plantele, persistă 7—10 zile după scăderea febrei și poate fi însoțită de șancrul de inoculare, în timp ce în tifosul exantematic erupția este maculopeteșială, predomină pe trunchi, respectă fața, palmele și plantele și dispare odată cu scăderea febrei. În cazurile mai dificile, diagnosticul se clarifică prin examenele specifice de laborator (fixarea de complement).

În diagnosticul diferențial al febrei butonoase, mai pot intra în discuție și : *rujeola* (catar oculonazal și respirator, erupție rujeolică caracteristică), *febra tifoidă* (erupție lenticulară, starea tifică, splenomegalie, hemocultura și coprocultura pozitive) ; *erupțiile alergice* medicamentoase ; *eritemul nodos* (erupție caracteristică numai pe gambă) ; *boala serului* (anamneza, erupție mai des de tip urticarian) ; *septicemiile* cu erupții (poartă de intrare, focar infecțios, metastaze septice, splenomegalie, starea generală gravă, hemocultură frecvent pozitivă).

În cazuri mai rare, diagnosticul se poate face cu : sifilisul secundar (sifilide papuloase), eritemul exsudativ polimorf și o întreagă serie de afecțiuni dermatologice, cu leziuni elementare de tip papulos.

Prognostic. Este relativ bun, mortalitatea nedepășind 1%. Boala evoluează mai grav la vîrstele înaintate sau pe organisme cu tare organice.

Tratament. Febra butonoasă este o boală ciclică relativ benignă, care se vindecă în mod curent cu antibiotice, la care sînt sensibile rickettsiile.

Ca și tifosul exantematic, febra butonoasă se tratează cu *cloramfenicol* sau cu *tetraciclină*, timp de 5—7 zile.

Profilaxie. Febra butonoasă este o boală de declarare obligatorie și spitalizare obligatorie.

Măsurile generale privesc distrugerea căpușelor vectoare cu insecticide, controlul cîinilor din regiunile endemice, educația sanitară a populației.

9.8. FEBRA Q

Febra Q este o infecţie rickettsiană acută, determinată de *Coxiella burneti,* caracterizată printr-un debut brusc, cu febră, frison, cefalee, mialgii, cu prezenţa radiologică a unui focar (sau mai multe) de pneumonie atipică.

9.8.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE

Etiologie. *Coxiella burneti,* agentul etiologic al febrei Q, este ca şi alte rickettsii, un microorganism obligatoriu intracelular, măsurînd 0,25—1 μm, care apare ca un bacil purpuriu cu coloraţia Giemsa şi roşu cu metoda Giménez. Rezistenţa acestei rickettsii la uscare are o mare importanţă în transmiterea acestei boli. Liofilizarea şi conservarea la —70°C prelungeşte viabilitatea pentru o lungă perioadă de timp. Formolul şi fenolul inactivează suspensia de *Coxiella burneti.* Este foarte rezistentă în mediul extern, unde persistă în praf şi în excretele animalelor şi căpuşelor luni şi ani. Se cultivă pe oul embrionat, pe şoarece, hamster şi cobai.

Epidemiologie *Răspîndire.* Descrisă şi recunoscută pentru prima oară în Queensland în Australia, febra Q este o *zoonoză* cu răspîndire în întreaga lume. Este endemică în Australia, S.U.A., Africa, Marea Britanie, Danemarca. Cazuri sporadice şi mici epidemii apar şi la noi în ţară.

Febra Q are un caracter pronunţat de *boală profesională*, apărînd mai ales la veterinari, agricultori, zootehnicieni, măcelari. În ferme şi în abatoare, au fost semnalate chiar epidemii de febră Q.

Rezervorul natural de infecţie este constituit de : vite, oi, capre, rozătoare sălbatice, dar şi de variate specii de păsări (domestice şi peridomestice).

Rickettsia se află în glandele mamare ale acestor animale, de unde trec în lapte şi placentă şi în tubul digestiv, eliminîndu-se prin fecale. La vaci şi capre, *C. burneti* se elimină în special prin lapte. Animalele infectate contaminează intens mediul înconjurător, mai ales în cursul parturiţiei, astfel încît praful din grajduri devine o sursă importantă pentru infecţia omului.

Un alt rezervor de infecţie îl reprezintă căpuşele, care participă la un ciclu al rickettsiei în natură. Căpuşa poate transmite boala la ovine şi la animale domestice.

Transmiterea febrei Q se face pe cale aeriană (prin praful din grajduri), pe cale digestivă (lapte crud), ca şi prin contact direct cu animalele infectate sau cu produsele lor contaminate. Transmiterea de la om la om este posibilă, dar survine foarte rar.

Febra Q produce probabil o *imunitate* de durată. În convalescenţă se dezvoltă anticorpi aglutinanţi şi fixatori de complement. Totuşi, au fost citate şi recăderi.

Patogenie. În organism, *C. burneti* pătrunde prin una din porţile de intrare citate şi se multiplică în plămîn, ficat şi sistemul vascular. Modificările cele mai importante sînt în plămîni. Există infiltrate peribronșiolare cu limfocite și perivasculare. Alveolele și bronhiolele conțin un exsudat fibrinos și celule (limfocite, plasmocite și monocite).

9.8.2. TABLOU CLINIC

Incubația medie este de 14 zile (cu variații de la 12 la 30 de zile).

Debutul este brusc, cu frisoane, febră, transpirații profuze, mialgii, astenie, cefalee intensă, dureri oculare. Mai rar, boala începe mai puțin brusc, perioada de stare instalîndu-se după 2—3 zile de semne prodromale.

Perioada de stare prezintă *febră moderată* (38—39°, rareori 40°), cu oscilații neregulate, cu durata de 5—8—14 zile. Este însoțită de mici frisoane și transpirații abundente. *Cefaleea* este violentă și persistentă. *Mialgiile* sînt mai totdeauna prezente, mai ales în gambe și lombe.

Tulburările respiratorii sînt minime. Rareori, bolnavii se plîng de junghi toracic, tușesc și expectorează puțină spută mucoasă, uneori cu striuri de sînge.

Tulburările digestive pot fi prezente : anorexie, grețuri, vărsături, constipație.

La *plămîni,* obiectiv, se constată uneori semne discrete de condensare : ușoară submatitate, respirație suflantă, raluri fine, frecături. De cele mai multe ori, examenul clinic pulmonar nu arată modificări stetacustice.

Examenul radiologic al plămînilor arată, în majoritatea cazurilor, prezența unor opacități pneumonice de densitate inegală și o infiltrație difuză bronhovasculară, cu imagine de pneumonie atipică. Focarul este de obicei unic, mai rar sînt 2 sau chiar 3 focare pulmonare. Procesele pulmonare apar din ziua 2-a pînă la a 6-a zi de boală. Rezoluția lor se face lent, imaginea radiologică rămînînd vizibilă cîteva săptămîni în convalescență. Anatomopatologic, leziunile pulmonare sînt interstițiale, fapt care explică absența sau lipsa de intensitate a semnelor stetacustice.

Leucograma este puțin modificată (ușoară leucocitoză, alteori leucopenie cu limfocitoză).

Evoluția bolii este de obicei favorabilă. Formele *ușoare* se vindecă în 4—5 zile. Formele *prelungite,* în care febra poate dura pînă la 4 săptămîni, sînt urmate de o convalescență lungă, cu o astenie pronunțată. Există și forme *severe,* urmate de exitus. S-au citat și forme *prelungite subacute.*

Febra Q evoluează mai benign la copil decît la adult.

Infecția cu *C. burneti* poate deveni *cronică,* cea mai frecventă manifestare fiind *endocardita* cu *C. burneti,* care interesează cel mai frecvent valvula aortică. Există, de asemenea, și *hepatita cronică activă* cu *C. burneti* cu hepatomegalie și modificări biochimice caracteristice.

Prognosticul, în general, este favorabil, vindecarea obținîndu-se de regulă, dacă este tratată corespunzător. Mortalitatea poate ajunge la 1%, determinată în special de endocardita cu *C. burneti.*

9.8.3. DIAGNOSTIC, TRATAMENT, PROFILAXIE

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe *date epidemiologice, clinice* și *examen radiologic pulmonar.* Confirmarea diagnosticului se face prin examene specifice de laborator.

Izolarea C. burneti din sînge sau din spută (se utilizează foarte rar) se poate face prin inoculare la cobai, hamsteri sau prin culturi pe ou embrionat.

Reacția de fixare a complementului cu antigen de *C. burneti* este metoda utilizată de rutină pentru confirmarea diagnosticului. Se practică în dinamică, titrul minim semnificativ fiind de 1/16—1/32.

Diagnostic diferențial. În *perioada prodromală,* diagnosticul diferențial se face cu : gripa, meningita acută (examen L.C.R. semnificativ), hepatita virală acută (icter, transaminaze semnificativ crescute), febra tifoidă (hemoculturi pozitive, pete lenticulare, splenomegalie, stare tifică).

În *perioada de stare,* diagnosticul diferențial se face cu alte pneumonii : pneumonia bacteriană (prezența semnelor stetacustice), pneumonia virală (lipsa datelor epidemiologice pentru febra Q, aspect radiologic, examene specifice de laborator), pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* (lipsa datelor epidemiologice pentru febra Q, examene specifice serologice), ornitoza-psittacoza (examene serologice specifice de laborator).

Tratament. *Tratamentul antimicrobian* reprezintă tratamentul de bază și se face cu *cloramfenicol* sau cu *tetraciclină,* în dozele uzuale. Antibioticul se administrează în perioada febrilă și cîteva zile după scăderea febrei.

Formele cronice și mai ales endocardita cu *C. burneti* trebuie tratate cu antibiotice timp îndelungat ; uneori, numai înlocuirea valvulei bolnave poate duce la vindecare.

Profilaxie. Febra Q este o boală de declarare și internare obligatorie în spitalul de boli infecțioase.

Se iau măsuri de *dezinfecție* pentru spută, sînge și excretele bolnavului.

Profilaxia cea mai importantă rezidă în *protecția personalului expus,* prin educație sanitară, materiale de protecție, supravegherea permanentă a sectorului zootehnic.

Încercările de *vaccinare,* cu vaccin preparat pe embrion de găină și formolizat, nu au intrat în practică, deoarece produce permanent abcese sterile.

BIBLIOGRAFIE (pentru toate rickettsiozele)

BRILL E. — An acute infectious disease of unknown origin, *Amer. J. Med. Sci.*, 1910, 20, 289.

BUZDUGAN I. — Contribuții la studiul tifosului exantematic actual, Teză de doctorat, I.M.F. — București, 1974.

CRACEA E. și colab. — Date asupra aplicării testelor serologice de diferențiere a tifosului exantematic de primoinfecție de cel repetat, *Microbiologia (Buc.)*, 1975, 1, 47.

CHIT E. — Terapia de la febbre botonosa, *G. Mal. infett.*, 1958, 10, 403.
COMBIESCU D. și colab. — Considerații epidemiologice asupra unor cazuri de febră butonoasă, apărute în ultimii 41 ani, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1953, 4, 99.
COMBIESCU D. și colab. — Indentification d'une nouvelle rickettsiose chez l'homme en Roumanie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1948, 15, 230.
CRACEA E. și colab. — The Influence of Phase Variation on the Protective of C. burnettii Vaccines, *Arch. roum. Path. exp.*, 1966, 25, 934.
CRACEA R., POPOVICI V. — Febra Q la om și animale, Ed. Ceres, București, 1975.
COSMA AL. și colab. — Febra Q într-o colectivitate zootehnică din jud. Bihor, *Microbiologia (Buc.)*, 1974, 3, 271
GSELL O. — Zweimaliges Q Fieber chronischen Q-Fieber, Q Fieber Myocarditis und Endocarditis, *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, 40, 1 219.
INAPOL LIGIA și colab. — Contribuția laboratorului la carcetarea aspectelor actuale ale tifosului exantematic, *Microbiologia (Buc.)*, 1972, 5, 403.
KRUGMAN S. — Infectious diseases of children, ed a VII-a, Mosby, 1931.
PEREDERI S. — Particularitățile epidemiologice și clinice ale tifosului exantematic actual, Teză de doctorat, I.M.F. — București, 1963.
SCHERIDAN P. și colab. — Myocardity complicating Q Feber, *Brit. Med. J.*, 1974, 2, 155.
VOICULESCU M. si colab. — Reîmbolnăvirile în tifosul exantematic, *Rev. Științ. Med.*, 1953, 4, 24.
VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.
ZARNEA G., CRĂCEA E. — Reîmbolnăvirile de tifos exantematic, *Microbiologia Buc.)*, 1961, 4, 281.
VOICULESCU M. și colab. — Febra Q — aspect clinic, radiologic și de laborator, Lucrările sesiunii Acad R.P.R., 2—12.VI.1950, București, 1951.
* * * — Q Fever-Cyprus, *Morbidity and Mortality*, 1976 (Aprilie 30), 131.

9.9. MALARIA

Malaria este o boală acută infecțioasă, determinată de un protozoar din genul *Plasmodium*, caracterizată clinic prin accese febrile, care se succed la intervale regulate de timp, tendință la cronicizare și recăderi ; ea afectează încă teritorii întinse de pe glob, îmbrăcînd un aspect endemoepidemic.

Malaria s-a impus din cele mai vechi timpuri prin numărul mare de îmbolnăviri, procentul de letalitate, sechelele și consecințele economice și sociale. În perioada actuală, o mare parte din populația globului trăiește endemia malarică. Situația malariei pe glob s-a agravat treptat și a devenit amenințătoare. Se apreciază că, în regiunile impaludate, morbiditatea este în creștere, circa 200 milioane de cazuri apărînd anual pe glob. Morbiditatea este în creștere în țările impaludate din Asia de Sud-Est, America Centrală, America de Sud, Africa, fiind la ora actuală de 40 ori mai mare decît în anii 1970.

În 1955, O.M.S. a elaborat un program mondial de eradicare a malariei. Pînă în prezent, 37 de țări au depus eforturi deosebite, obținînd realizări spectaculare. În țara noastră malaria a fost eradicată. În țările, în care malaria a fost eradicată, se înregistrează creșteri ale numărului de cazuri din import.

Pînă la descoperirea unui vaccin, malaria continuă să fie o problemă de profilaxie pentru toate țările lumii.

9.9.1. ETIOLOGIE

Agentul cauzal al malariei este un protozoar din clasa *Sporozoare*, genul *Plasmodium*. Se cunosc 4 specii de plasmodii, care parazitează omul: *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. malariae* și *Pl. ovale*. Primele 2 specii au o pondere maximă în întreținerea endemiei; *Pl. malariae* este semnalat în toate zonele, dar cu o pondere redusă; *Pl. ovale* are o arie de răspîndire limitată în Africa.

În evoluție, alternează 2 cicluri de înmulțire, care au loc în organismele a 2 gazde: omul și țînțarul din genul *Anopheles*, care îndeplinește și rolul de vector.

Elementul infestant pentru om este *sporozoitul*, care este ultimul stadiu evolutiv al ciclului sexuat de dezvoltare din organismul țînțarului. Sporozoiții, înmagazinați în număr mare în glandele salivare ale anofelului-femelă, sînt inoculați, odată cu înțepătura, în organismul omului.

În organismul uman, are loc *ciclul schizogonic*. ciclul asexuat al plasmodiului, în 2 faze distincte: faza exoeritrocitară și faza eritrocitară.

Faza exoeritrocitară (7—14 zile) este faza în care sporozoiții ajung în ficat prin curentul sanguin; în celula hepatică, din sporozoit ia naștere o masă plasmodială, din care ulterior se diferențiază o mulțime de *merozoiți*, care sînt aruncați în torentul circulator și pătrund în hematii.

Faza eritrocitară începe cu pătrunderea în hematii a merozoiților, care evoluează în hematii 24—72 de ore (în funcție de specie), trecînd prin următoarele forme de *schizonți*: forma în inel, forma amiboidă, forma matură, care se împarte într-un număr de merozoiți. Hematia parazitară se rupe și merozoiții sînt puși în libertate și pătrund fiecare într-o nouă hematie și reproduc ciclul schizogonic. După 5—6 asemenea cicluri, apar în circulație elemente presexuale, *gametociții* (femel și mascul), care pot fi preluați de țînțar, odată cu prînzul de sînge. Aceștia asigură dezvoltarea ciclului sporogonic, sexuat, care se petrece în țînțar.

Ciclul sporogonic (sexuat). În țînțar, gametocitul femel și cel mascul se maturizează, ajungînd gameți (masculi și femeli). În stomacul țînțarului, gameții femeli sînt fertilizați de gameții masculi, formîndu-se un *zigot*, care devine mobil *(ookinet)* și traversează peretele stomacului, ajungînd în peretele extern al acestuia, unde se fixează, devenind *oocist*. Acesta dă naștere la mulți *sporoziți*, care sînt eliberați din oocist și ajung în glandele salivare ale țînțarului. Acești sporozoiți vor fi inoculați omului, odată cu întepătura.

Ciclul sporogonic durează 10—14 zile pentru *Pl. vivax*, 16—23 de zile la *Pl. falciparum* și 15—30 de zile la *Pl. malariae*.

Formele de evoluție ale ciclului eritrocitar fac posibil diagnosticul de malarie, iar aspectul morfologic permite identificarea speciei de *Plasmodium*. Longevitatea diferitelor specii de plasmodii în organismul uman are variații: *Pl. falciparum* are cea mai scurtă longevitate (1—3 ani). *Pl. vivax* și *Pl. malariae* înregistrează o longevitate care se poate întinde pe circa 25 de ani.

Culturi. Parazitul malaric poate fi cultivat cu dificultate pe medii speciale cu ser, hematii, aminoacizi.

9.9.2. EPIDEMIOLOGIE

Răspîndire. Malaria se întinde pe o mare suprafață a globului, mai ales în porțiunea cuprinsă între paralela 45° latitudine nordică și 35° latitudine sudică, fiind una din cele mai răspîndite boli de pe glob. Repartiția speciilor de *Plasmodium* variază după zone geografice. Astfel : malaria cu *Pl. vivax* este răspîndită peste tot ; malaria cu *Pl. falciparum* este răspîndită mai ales în zonele tropicale ; malaria cu *Pl. malariae* este mai rar întîlnită.

În țara noastră, în perioada cînd exista malarie, în prezent fiind eradicată, distribuția era următoarea · *Pl. vivax* 73% ; *Pl. falciparum* 25%, *Pl. malariae* 2%.

Izvorul de infecție este reprezentat exclusiv de omul bolnav si de purtătorii asimptomatici de gametociți. Bolnavul nu reprezintă izvor de infecție în primele zile de boală, întrucît gametociții apar în sîngele circulant abia după cîteva cicluri schizogonice, numărul lor crescînd treptat, pe măsură ce manifestările clinice tind să se atenueze.

Transmiterea malariei la om se face printr-un *vector*, reprezentat de variate specii de *Anopheles*, care în același timp este și gazdă obligatorie pentru stadiul sexuat al parazitului. Femela țînțarului *Anopheles* transmite sporozoiții, ințepînd omul.

Malaria poate fi transmisă și prin transfuzii de sînge, dacă donatorul este purtător latent asimptomatic de *Plasmodium*.

Perioada de contagiune a omului pentru infestarea țînțarului durează atît cît gametociții infestanți persistă în sîngele bolnavilor, ceea ce variază după specia de *Plasmodium*. Gametociții de *Pl. malariae* persistă cel mai mult, zeci de ani, poate toată viața. Gametociții de *Pl. vivax* persistă în sînge 1—3 ani, iar cei de *Pl. falciparum* persistă pînă la 1 an.

Receptivitatea omului față de cele 4 specii de *Plasmodium* este aproape generală, cu excepția populației de culoare din Africa de Vest, care posedă o rezistență naturală față de malaria cu *Pl. vivax*. Receptivitatea este egală pentru ambele sexe și pentru toate vîrstele.

În zonele cu mare endemicitate de malarie, apar și cazuri de malarie congenitală.

Deficiența ereditară în glucozo-6-fosfatdehidrogenază determină o mai mică receptivitate față de *Pl. falciparum*.

Imunitate. În malarie, există o imunitate adevărată umorală, care apare după infestarea malarică, determinată de prezența de anticorpi specifici, ceea ce duce la dispariția paraziților. Imunitatea este omoloagă numai pentru specia de *Plasmodium* cu care a fost infestat.

Mamele cu un înalt grad de imunitate transmit copiilor o stare de imunitate pasivă, de scurtă durată. În procesul de imunitate, sînt implicați pe lîngă factorii umorali și factorii celulari (celulele T). Procesul de fagocitoză intervine în cazul unei primoinfecții, împiedicînd sau limitînd multiplicarea paraziților.

Anticorpii antimalarici sînt conținuți mai ales în fracțiunile IgG și IgM ale serului, care cresc considerabil la bolnavii cu malarie.

Recăderile sînt posibile în malaria cu *Pl. vivax* și *Pl. malariae*, din cauza persistenței în ficat a formelor exoeritrocitare.

9.9.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICA

Un factor patogenic important este *multiplicarea parazitului* în hematii, ceea ce duce la *anemie*. Pe lîngă acest factor mecanic, în anemia malarică mai intervine și un proces de hemoliză. Anemia este primar hemolitică, condiționată în anumite cazuri de o deficiență genetică în glucozo-6-fosfatdehidrogenază, enzimă necesară pentru viabilitatea hematiilor. Consecința distrugerii hematiilor constă nu numai în anemie progresivă, dar și în *blocajul capilarelor* cu resturi de hematii distruse, rezultînd stări de anoxie tisulară, care afectează mai ales creierul, inima, rinichii și ficatul, producîndu-le leziuni ireversibile.

Patogenia accesului de malarie este legată de ciclul eritrocitar de schizogonie. Accesul se declanșează în momentul în care numărul paraziților atinge în sînge pragul piretogen, fiind rezultatul spargerii rozetelor și eliberării și răspîndirii merozoiților în plasmă și revărsării în torentul circulator a unei cantități masive de resturi citoplasmatice, hematii alterate și alte produse metabolice.

Hepatosplenomegalia este explicată prin fagocitarea de către celulele sistemului reticuloendotelial a hematiilor parazitate sau a resturilor de hematii distruse. Splina ajunge să fie enormă în malaria cronică.

Un fenomen imunopatologic important în malarie este eliberarea în circulație de antigene, care se combină cu anticorpii specifici formînd *imunocomplexe,* cu rol determinant în glomerulonefrita din malarie și în complicațiile nervoase.

În malarie apar *autoanticorpi :* anticorpi antieritrocitari, care explică anemia hemolitică, anticorpi antinucleari, antiglobuline etc.

Mai pot fi prezente în malarie : permeabilitatea capilară crescută, șoc hipovolemic etc.

În cazurile letale, *capilarele cerebrale* apar burate de *trombusuri* cu hematii parazitate. Ficatul, splina și rinichii sînt hipertrofiate, hiperemiate, cu leziuni de degenerescență parenchimatoasă, mergînd pînă la necroză.

9.9.4. TABLOU CLINIC

Incubația este de 10—12 zile, pentru malaria cu *Pl. falciparum*, de 13—15 zile, pentru malaria cu *Pl. vivax,* și de 27—42 zile, pentru malaria cu *Pl. malariae*. Există și tulpini de *Pl. vivax*, care au incubația prelungită pînă la 1 an, una din cauze fiind profilaxia insuficientă cu antimalarice sau cînd infecția s-a făcut în anotimpul rece, boala apărînd în sezonul cald.

Perioada prodromală, în malaria acută primară, durează în medie 5—18 zile și este extrem de variată ca simptomatologie. Bolnavul poate prezenta, în această perioadă, fie o febră în platou fără frison, însoțită de sete, curbatură și somnolență, fie o febră de tip remitent, însoțită de oboseală, somnolență și cefalee, fie numai oboseală sau somnolență.

Perioada de stare a malariei se caracterizează prin apariția de *accese febrile tipice.*

Malaria este caracterizată prin *accese febrile* tipice, care se succed regulat, separate de intervale afebrile, realizînd astfel tabloul unei febre intermitente regulate, cu excepția malariei cu *Pl. falciparum*, care prezintă o curbă febrilă neregulată.

Accesele febrile sînt produse de substanțele toxice, care iau naștere odată cu distrugerea hematiilor, sub influența înmulțirii parazitului. Aceste substanțe acționează asupra centrului termic, deși repetarea acceselor este în funcție de viteza ciclului evolutiv al plasmodiului. În malaria terță, accesul se produce la 48 de ore, iar în malaria cuartă la 72 de ore. În cazul infecțiilor duble (în dubla terță) sau în infecții mixte (terță și cuartă sau altele), accesele au o frecvență mai deasă (zilnic sau diferite alte ritmuri).

Perioada de stare va fi prezentată pentru cele 3 forme mai importante ale malariei : cu *Pl. vivax*, cu *Pl. falciparum* și cu *Pl. malariae.*

Malaria cu Pl. vivax (malaria terță benignă). Accesul tipic se compune din următoarele 3 perioade :

— Frisonul apare brusc, în plină sănătate aparentă, uneori precedat de oboseală, curbatură, indispoziție. De obicei, este foarte violent și durează mult, de la 1/2—1 oră sau chiar mai mult. În acest timp, pulsul este frecvent, fața este palidă, ochii încercănați, buzele cianozate ; uneori, bolnavii au vărsături sau scaune diareice. Treptat, bolnavul simte că se încălzește și trece în faza de hiperpirexie.

— Hipertermia, care urmează după frison, este considerabilă (40—41°). Fața este vultuoasă, pielea uscată și fierbinte, pulsul mic, frecvent și hipotensiv. Bolnavul are deseori dispnee și palpitații. Este chinuit de o sete intensă, este neliniștit, poate avea vărsături și scaune diareice. Se plînge de curbatură, dureri musculare difuze, cefalee și, de multe ori, de dureri în regiunea splenică. Splina în accese este mare și dureroasă, apoi scade după acces, însă în fiecare acces nou, splina se va mări mai mult și în fiecare pauză afebrilă va scădea mai puțin, astfel încît după un număr de accese splina rămîne constant mărită.

Faza de hipertermie durează 4—6 ore.

— Criza de transpirație foarte accentuată urmează după febră. Bolnavul începe să se simtă mai bine, temperatura scade în cîteva ore de la 40 la 37°.

Tot accesul durează 5—8 ore. În cursul lui, apare des un herpes labial. După acces, bolnavul, deși obosit și extenuat, se simte mai bine și poate cădea într-un somn profund, reparator.

Intervalul afebril, dintre 2 accese, durează atît timp cît durează ciclul evolutiv al plasmodiului în cauză. În acest timp bolnavul se simte bine.

Repetarea acceselor se face la intervale fixe sau aproape fixe de 48 de ore pentru malaria terță.

Malaria netratată se epuizează, după un oarecare număr de accese tipice, care pot dura 1—2 luni, și bolnavul intră într-o fază de remisiune cu durata de cîteva luni. De cele mai multe ori, nu este decît o vindecare aparentă, deoarece pot să reapară recăderi îndepărtate, care se manifestă sub formă de accese tipice. Aceste accese pot să apară spontan în urma unor cauze favorizante (insolație, surmenaj, eforturi fizice, intervenții chirurgicale).

În perioada acceselor, bolnavul mai poate prezenta : herpes peribucal, erupții tegumentare (rujeoliforme, scarlatiniforme), raluri de bronșită difuză, hipotensiune, hepatomegalie (uneori cu subicter), splenomegalie, greață, vărsături, oligurie cu albuminurie.

Evoluția malariei trece deci prin următoarele faze : malaria primară (de primoinfecție), perioada de accese și perioada de latență cu recăderi.

Malaria netratată, dacă nu se produc suprainfecții sau reinfecții, se vindecă spontan în 1—5 ani, prin imunitatea treptată, care se instalează.

În regiunile cu endemie malarică se produc mereu suprainfecții și reinfecții, ceea ce duce la o malarie cronică, cu tulburări grave de nutriție și atingeri organice diverse (splină, ficat, aparat cardiovascular, sistem nervos etc.).

Malaria cu Pl. falciparum sau tropică (malaria terță malignă). Primoinfecția este asemănătoare cu cea din malaria terță benignă, dar fenomenele generale sînt mai grave, febra este continuă sau neregulată, cu frisoane repetate, alterarea stării generale, dureri de cap puternice, vărsături, uneori bilioase, dispnee, neliniște, alternînd cu crize sudorale neregulate.

După 5—15 zile, accesele se sistematizează și apar zilnic (accese cotidiene) sau neregulat la 2 zile. Perioada de accese se poate prelungi pînă la apariția unei complicații grave sau întreruperea acceselor printr-un tratament antimalaric.

Malaria tropică se poate ușor confunda cu numeroase boli, aceasta putînd fi fatal pentru bolnav, deoarece o malarie tropică nerecunoscută la timp și netratată duce la moarte.

Accesul de malarie tropică poate, uneori, să se desfășoare ca un acces de malarie terță ; de cele mai multe ori, însă, starea generală este mai afectată. Bolnavul prezintă cefalee puternică, neliniște, delir sau stări delirante, fenomene meningiene sau encefalitice, tetanie, crize epileptiforme sau tulburări cerebeloase sau, în fine, apatie și comă. Aceste forme nervoase pot fi confundate cu meningita acută, encefalita sau multe alte afecțiuni neurologice.

Alteori, predomină vărsăturile și diareea, ca într-o enterocolită acută sau ca într-o dizenterie, și poate îmbrăca chiar un tablou pseudohcleric. Uneori, predomină durerile abdominale, care, după sediul și intensitatea lor, pot simula o apendicită acută, o colecistită sau crize gastrice tabetice.

În fine, alteori -- pe primul plan — sînt dispneea și fenomenele bronhopulmonare cu junghi, tuse și eventual spută hemoptoică, simulînd astfel o pneumonie sau bronhopneumonie sau un infarct pulmonar.

Uneori, poate să apară colaps circulator de origine periferică.

Malaria tropică poate îmbrăca, mult mai des ca celelalte forme de malarie, unele aspecte clinice de mare gravitate și anume formele pernicioase (cerebrală, hiperpiretică, meningiană sau comatoasă), precum și colapsul algid și febra bilioasă hemoglobinurică, care intră în cadrul complicațiilor.

Malaria cu Pl. malariae (febra cuartă) are, în general, același aspect clinic ca și malaria terță. Se deosebește prin intensitatea accesului, care este mai mare, și prin pauza afebrilă, care este de 72 de ore mai lungă decît în malaria terță.

Infestările malarice mixte, cu diferite tipuri de malarie, sînt relativ frecvente și dau naștere la accese neregulate.

Modificări sanguine în malarie. În cursul acceselor malarice, se observă o leucocitoză mare, cu deviere la stînga a formulei leucocitare. În afara acceselor, dimpotrivă, se constată leucopenie cu monocitoză. În malaria cronică, se observă o anemie cu policromatofilie, poikilocitoză și anizocitoză, reticulocitoză, limfocitoză și, eventual, bazofilie.

Modificări urinare. În timpul acceselor, se constată oligurie, cu urină concentrată, cu urobilina crescută și, eventual, cu albuminurie. Malaria poate produce nefropatii acute sau cronice, cu albuminurie și edem sau cu hematurie, care să ducă la azotemie. În febra bilioasă hemoglobinurică, urina conține hemoglobină în cantități variabile.

Forme clinice. Pe lîngă evoluția tipică, descrisă mai sus, malaria poate prezenta forme speciale prin apariția unei complicații, prin atenuarea unor fenomene (accese larvate), prin aspectele atipice pe care le îmbracă malaria la sugar și, în fine, prin trecerea la cronicitate.

Malaria latentă se manifestă prin *accese larvate* sau *fruste* (echivalente de accese), care apar de obicei în malaria cronică sau după ce accesele tipice și-au epuizat virulența. Se manifestă prin fenomene dureroase sau gastrointestinale, care survin în crize și dispar fără urmă, simulînd o colică apendiculară, o tulburare intestinală, nevralgii, migrene, cefalee sau accese de vertije.

Malaria la copiii mici. La sugar, malaria evoluează de obicei absolut atipic, cu o febră neregulată, uneori cu transpirații nocturne, tulburări gastrointestinale, necaracteristice, neliniște, indispoziție, insomnie, anorexie, sete etc. Uneori, copiii au convulsii, anemie progresivă, splenomegalie și herpes labial.

În regiunile foarte impaludate, copiii sînt principalul rezervor de malarie, deoarece sînt foarte receptivi ; ei sînt infectați într-o proporție de 60—80%. Cu vîrsta, se produce un oarecare grad de imunitate și procentul celor infectați scade treptat.

Malaria cronică. Malaria netratată, mai ales dacă se produc suprainfestări malarice, trece deseori la cronicitate și duce la cașexie malarică. În malaria cronică. se notează o anemie progresivă, cu mucoasele palide, piele pămîntie, splenomegalie (uneori considerabilă), hepatomegalie, abdomen mărit (mai ales la copii). prin ascită și splenohepatomegalie, anorexie, emaciere, apatie, astenie fizică și psihică, scăderea puterii de lucru, edeme declive (edeme cașectice) și, în fine, marasm. În această perioadă, poate surveni decesul prin variate suprainfecții.

Copiii, sînt opriți în creștere și dezvoltare, iar femeile însărcinate avortează.

În malaria cronică. precum și în perioadele de latență, examenul sîngelui este de obicei negativ, spre deosebire de perioada de accese, cînd sîngele conține parazitul malaric, atît în perioada febrilă a accesului, cît și între accese.

Complicații. Fiecare organ poate fi sediul unei complicații, fie printr-o localizare specială a malariei, fie printr-o infecție supraadăugată : bronșite, bronhopneumonii, embolii pulmonare, hepatite, nefrite, nevrite, ruptură de splină, diverse simdroame neurologice (pareze, nevralgii etc.), tulburări oculare și mai ales malaria pernicioasă și febra bilioasă hemoglobinurică.

Malaria pernicioasă este de cele mai multe ori determinată de *Pl. falciparum.* Acest sindrom se instalează de obicei brusc, în cazurile cu infecții masive. Uneori, accesul pernicios este prevestit de fenomene cerebrale, alteori însă apare pe neașteptate, în cursul unei malarii, care părea că evoluează benign.

Accesul pernicios se poate manifesta printr-un colaps, cu puls filiform, prăbușirea tensiunii arteriale, transpirații profuze, vărsături, crampe musculare, cianoză și răcirea extremităților, în timp ce temperatura centrală (rectală) este ridicată.

Alteori, predomină fenomenele neurologice, care se pot împărți în 3 tipuri :

— tipul hiperpiretic, cu febră mare, cefalee intensă, delir și moarte ;

— forma meningiană, cu rigiditatea cefei, cefalee, vărsături, contracturi și hipertensiunea L.C.R. ;

— forma comatoasă, în care bolnavul începe prin a fi apatic, apoi intră într-o stare de apatie, cu pierderea conștienței, areflexie și comă. Uneori, tabloul clinic este însoțit de un sindrom meningian, de contracturi tonice și clonice, de accese convulsive și de tulburări ale ritmului respirator.

Febra bilioasă hemoglobinurică este o complicație rară a malariei (aproape întotdeauna a malariei tropice), care apare și evoluează brusc. Se caracterizează printr-un acces febril, icter care se accentuează rapid, hemoglobinurie, vărsături bilioase, anemie acută mare (ca într-o hemoragie internă), prostrație, oligurie cu urină cu hemoglobină și urobilină crescută, de culoare roșie-cireșie, mergînd pînă la brun-negru, sau chiar cu anurie, care se termină de multe ori prin moartea bolnavului (25—30%).

În cursul acestui sindrom acut de distrugere eritrocitară, examenul sîngelui arată numeroase leucocite încărcate cu pigment melanic, dar de obicei nu se găsește parazitul malaric. Acest tablou grav se explică printr-o sensibilizare la chinină a persoanelor cu deficiență în glucozo-6-fosfatdehidrogenază. Acest sindrom apare de obicei la cîteva ore după ce bolnavul a luat chinină (mult mai rar, după alt preparat antimalaric), mai ales la persoane care au mai luat înainte chinină în mod repetat și insuficient.

9.9.5. DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnostic. *Diagnosticul* *pozitiv* se bazează pe *date epidemiologice* (persoană sosită dintr-o regiune impaludată), *date clinice* (accese febrile precedate de frison și terminate cu transpirații, herpes și splenomegalie) și *date de laborator*, care pot confirma diagnosticul.

Examenele de laborator sînt indispensabile pentru diagnostic. Cînd, într-o afecțiune febrilă, se suspectează malaria, se va efectua întotdeauna *examenul sîngelui periferic*, pentru cercetarea parazitului malaric.

Sîngele se recoltează din deget sau din lobulul urechii ; se fac *frotiuri* și *picătură groasă*, care se colorează (picătură groasă, după hemoliză prealabilă) cu May-Grünwald-Giemsa. Recoltarea sîngelui se face în orice perioadă a bolii acute, indiferent dacă bolnavul are febră sau nu. Parazitul malaric se poate recunoaște cel mai ușor imediat înainte de acces (cînd este mai mare) și mai dificil la sfîrșitul accesului (cînd parazitul este foarte mic).

În perioada de latență (între accese), parazitul malaric nu se găsește în sîngele periferic și trebuie căutat în măduva osoasă (puncție sternală) sau în splină (puncția splenică este însă foarte periculoasă) sau în sîngele periferic cu ocazia unui acces spontan sau provocat printr-o splenocontracție (injecție intramusculară cu adrenalină sau efedrină ; periculoasă, de asemenea).

Examenul sîngelui în picătură groasă are avantajul că se examinează pe fiecare cîmp microscopic de circa 25 de ori mai mult sînge decît în frotiul de sînge întins în strat subțire, dar de multe ori parazitul este mai greu de recunoscut, cerînd mai multă pricepere din partea examinatorului.

Diagnosticul serologic poate evidenția antigenul malaric (prin dozaj radioimunologic) sau anticorpii specifici (testul de imunofluorescență). Reacțiile serologice sînt utile mai ales pentru diagnosticul retrospectiv și pentru selecționarea donatorilor de sînge. Ele nu pot înlocui examenul sîngelui.

Diagnosticul *diferențial* al malariei se face cu toate infecțiile cu stare febrilă prelungită (vezi cap. *8.3.6.*).

Prognostic. Acesta este în funcție de specia parazitului malaric în cauză și de forma clinică a malariei.

Malaria terță și cuartă, dacă sînt tratate, au un prognostic relativ favorabil, deoarece — după un număr oarecare de recăderi — se vindecă fără sechele. Malaria netratată duce însă la cronicizare, cu anemie și cașexie consecutivă. Mortalitatea globală este în general sub 1%.

În regiunile impaludate, se produc deseori suprainfestări malarice, deoarece imunitatea relativă care apare nu este destul de puternică și nici nu este capabilă să aducă sterilizarea rapidă a bolnavului.

În *malaria tropică*, prognosticul este mai rezervat, deoarece pot să apară mai des complicații grave (accesul pernicios, coma malarică, febra bilioasă hemoglobinurică), care dau o mortalitate de 40—60—80%. De asemenea, malaria tropică duce mai repede și mai sigur la cașexie malarică. Mortalitatea globală este de 1—7%. Tratamentul corect al malariei duce la vindecări definitive. Tratamentul ameliorează mult prognosticul acceselor pernicioase și salvează de multe ori, dar nu întotdeauna, bolnavii intrați în comă.

Febra bilioasă hemoglobinurică are un prognostic foarte sever.

9.9.6. TRATAMENT

Tratamentul de bază al malariei este *medicația antimalarică*. Se adaugă tratament patogenic și igieno-dietetic.

Nici una din substanțele antimalarice din tabelul 9.II. nu este capabilă singură să acționeze asupra tuturor formelor stadiale ale parazitului malaric. Acțiunea acestora variază, în funcție de stadiul evolutiv al parazitului și, de aceea, în tratamentul malariei trebuie folosită o asociere de antimalarice.

Tratamentul malariei cu Pl. vivax, Pl. malariae și Pl. ovale. Tratamentul cuprinde o cură de *clorochină* de 3 zile, asociată cu *primachină* 14 zile.

*Clorochina** se administrează astfel: în prima zi, priza I este de 10 mg/kilocorp, urmată după 6 ore de priza a II-a de 5 mg/kilocorp; a doua zi, doza este de 5 mg/kilocorp; a 3-a zi la fel, doza este de 5 mg/kilocorp.

Primachina se administrează în continuare, 0,25 mg/kilocorp/zi, pînă la împlinirea a 14 zile de tratament.

Tratamentul malariei cu Pl. falciparum. Dacă *Pl. falciparum* este sensibil la aminochinoleine, se administrează *clorochină*, conform schemei prezentate mai sus. După 48 de ore de tratament (ca mai sus), se continuă administrarea unei doze săptămînale de 5 mg/kilocorp, timp de 6 săptămîni, pentru a acționa și asupra formelor tisulare și splenice.

O altă schemă de tratament folosește asocierea *pirimetamină + sulfadoxină*, ambele în același preparat (Fansidar)**. Doza este de 3 comprimate (la adult) sau la copil, conform dozelor de mai jos, repetate odată la 15 zile, timp de 6 săptămîni. Acțiunea prelungită a acestui medicament permite administrarea lui la 15 zile. În cazul cînd parazitul a rezistat la 4-aminochinoleină, se recurge de obicei la *chinină*, timp de 5 zile, urmată de administrarea unei doze unice din această asociere (Fansidar). Doza, la copil, din acest preparat (Fansidar), se calculează în mg de sulfadoxină astfel: 6—12 luni, 125 mg; 1—3 ani, 250 mg; 4—8 ani, 500 mg; 9—14 ani, 750 mg.

---

* Dozele sînt exprimate în *clorochină-bază*. De reținut: *fosfatul de clorochină* conține 60% clorochină-bază (1 compr. de 0,400 g conține 0,240 g clorochină-bază); *sulfatul de clorochină* conține 75% clorochină-bază (1 compr. de 0,200 g conține 0,150 g clorochină-bază).

** Un comprimat din acest preparat (Fansidar) conține: 500 mg sulfadoxină și 25 mg pirimetamină. Un alt preparat (Antemal) conține într-un comprimat 500 mg sulfametoxipirazină și 25 mg pirimetamină.

Tabelul 9.II

Substanțe antimalarice — în uz — mod de acțiune

Substanța antimalarică		Mod de acțiune	
		Schizontocid	Gametocid
Chinina		++	—
4-Aminochinoleine	Clorochina	++	—
	Amodiachina	++	—
Mepacrina		++	—
8-Aminochinoleine	Primachina	—	++
Proguanilul		+	+
Pirimetamina		+	+
Trimetoprimul		+	+
Asocierea pirimetamină + sulfadoxină în același preparat (Fansidar)		+	+
Asocierea pirimetamină + sulfametoxipirazină în același preparat (Antemal)		+	+
Cotrimoxazol		+	+

Chinina se administrează în doze de 0,01—0,02 g/kilocorp/zi, împărțită în 3 prize pe zi.

Tratamentul formelor severe de malarie acută se referă mai ales la tratamentul comei malarice și al malariei cu icter și al crizei hemolitice produse de obicei de *Pl. falciparum*, care determină un procent mare de parazitare a hematiilor.

În aceste situații, tratamentul se aplică în secții de terapie intensivă, cu administrarea parenterală de antimalarice, mai ales chinină, clorochină sau asocierea citată mai sus (Fansidar) în perfuzie lentă. La copil, nu se administrează intravenos clorochina, ci numai chinina 5—10 mg/kilocorp sau asocierea sulfadoxină + pirimetamină (Fansidar) intramuscular profund.

Tratamentul patogenic este important în aceste forme toxice. Se administrează intravenos hemisuccinat de hidrocortizon, 10—20 mg/kilocorp/zi, în perfuzie, soluții de glucoză hipertonă.

Tratamentul febrei bilioase hemoglobinurice cuprinde : suprimarea administrării de chinină, corticoterapie, transfuzii de sînge, vitamina C în doze mari, sedare, diuretice (manitol, furosemid), iar în caz de anurie se recurge la hemodializă.

9.9.7. PROFILAXIE

Chimioprofilaxia cu antimalarice se face la orice persoană, care călătorește în regiuni cu endemie malarică. Programul de chimioprofilaxie începe cu 1 săptămînă înainte de a intra în zona endemică, durează tot timpul șederii în zona endemică, și se continuă 6—8 săptămîni după ieșirea din această zonă.

Alegerea și doza antimalaricului depind de mai mulți factori : intensitatea expunerii la malarie, existența în zona respectivă de specii de *Plasmodium,* rezistente la clorochină, toleranța medicamentului.

Pentru prevenirea malariei, în zonele fără specii rezistente la clorochină, se utilizează de obicei : *clorochina* sau *amodiachina* sau *pirimetamina.*

Clorochina, la copil, se administrează odată pe săptămînă, în doză[*] de : 37,5 mg, sub vîrsta de 1 an ; 75 mg la 1—3 ani ; 100 mg, la 4—6 ani ; 150 mg, la 7—10 ani ; 225 mg, la 11—16 ani.

Pentru regiunile în care există specii rezistente la clorochină (Asia de Sud-Est, America de Sud și America Centrală), se administrează odată pe săptămînă asocierea sulfadoxină + pirimetamină, aflată în același preparat (Fansidar), în doză de : 125 mg de sulfadoxină, la vîrsta de 6—12 luni ; 250 mg, la 1—3 ani ; 500 mg, la 4—8 ani ; 750 mg, la 9—14 ani.

Măsuri la ivirea unui caz. Malaria este o boală de declarare nominală și spitalizare obligatorie. Bolnavului i se aplică schema de tratament complet, pînă la vindecarea bolii și, după vindecare, se dispensarizează 2—3 ani prin examene clinice și hematologice.

Măsuri permanente. Eradicarea malariei se poate obține numai printr-un program complex, urmărindu-se tratamentul cazurilor acute, cronice și purtătorilor de gametociți, pentru împiedicarea infestării țînțarilor.

Lupta împotriva țînțarilor anofeli prin insecticide, protecția ferestrelor, aplicarea pe tegument a soluțiilor respingătoare de insecte.

Măsuri internaționale : dezinsecția avioanelor și a vagoanelor sosite din regiuni endemice de malarie, obligativitatea chimioprofilaxiei la cei care pleacă în regiuni endemice de malarie si supravegherea ulterioară după întoarcere.

Perspective pentru o vaccinare antimalarică. Avînd în vedere dificultatea și complexitatea luptei pentru eradicarea malariei, singura metodă care va face posibilă această eradicare va fi probabil vaccinul antimalaric. Cercetări intense pentru realizarea acestui deziderat s-au întreprins în ultimul timp. În sprijinul eficacității unui vaccin antimalaric, stă dovada că răspunsul imun în malarie poate fi letal pentru parazit.

---

[*] Doza este în clorochină-bază.

Speranțe în obținerea unui vaccin sînt justificate prin obținerea unor culturi continue *in vitro* ale formelor eritrocitare ale parazitului malaric.

S-ar părea că cel mai potrivit ciclu pentru realizarea vaccinului ar fi merozoiții extracelulari. Un astfel de vaccin ar proteja specific hematiile împotriva formelor eritrocitare ale parazitului malaric. Prepararea acestui vaccin ridică foarte multe probleme, care necesită foarte multe studii. Deocamdată, vaccinul antimalaric rămîne o problemă numai pentru o perspectivă destul de îndepărtată.

BIBLIOGRAFIE

ALDENER M. și colab. — Haemolytic Disease in Malaria, *Ann. intern. Med.* 1968, 68, 33.

BERTNARD E., LE BRAS M. — L'insuffisance rénale aigué du paludisme à Pl. falciparum, *Presse méd.*, 1971, 79, 1 239.

BARRET-CONOR, ELIS — Chemoprophylaxis of malaria for travelers, *Ann. intern. Med.*, 1974, 81, 219.

CIUCĂ M. și colab. — Etat actuel du paludisme en Roumanie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1962, 21, 673.

COHEN J. — Development of a malaria vaccine, *J. roy. Soc. Med.*, 1978, 71, 476.

HALL P. A., DOBERSTYN B. și colab. — Sequential treatment with quine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria, *Brit. med. J.*, 1977, 2, 1 626.

LAPIERRE J., HOLLER C. — Le paludisme, *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1 669.

LUPAȘCU GH. și colab. — Le problème des infections à Pl. malariae, *Arch. roum. Path. exp.*, 1968, 22, 33.

MILLER L. — Current prospects and problems for a malaria vaccine, *J. infect. Dis.*, 1977, 135, 855.

NOSEC IONELA și colab. — Acțiuni recente de evaluare a potențialului de transmitere a vectorilor malariei, *Viața med.*, 1978, 7, 319.

PAUN L. — Tratamentul actual al malariei, *Viața med.*, 1978, 7, 313.

PAUN L. și colab. — Considerații clinico-terapeutice asupra a 31 cazuri de malarie, *Viața med.*, 1978, 7, 295.

PETERS W. — Malaria, *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 1 261.

VOICULESCU M. — Situația actuală a malariei pe glob și consecințele care rezultă, *Viața med.*, 1978, 7, 289.

VOICULESCU M. și colab. — Malaria actuală. Considerațiuni clinice și terapeutice. *Viața med.*, 1978, 7, 291.

VOICULESCU M. și colab. — Le paludisme sporadique. Comunicare la al 9-lea Congres internațional de medicină tropicală, Atena 14—21 oct., 1973.

* * * — *Chronique O.M.S.*, ianuarie, 1978.

* * * — Nouvelle stratégie pour la lutte contre le paludisme, *Communiqué O.M.S.*, 24.I.1978.

* * * — Chemoprophylaxis of Malaria, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1978, supl. (martie 10).

9.10. TULAREMIA

Tularemia este o boală infecţioasă şi contagioasă a rozătoarelor, determinată de *Francisella tularensis,* boală care poate fi transmisă accidental pe diverse căi la om, caracterizată clinic prin semne locale la poarta de intrare (inflamaţia ganglionilor limfatici regionali) şi prin semne generale (febră, mialgii, cefalee).

9.10.1. ETIOPATOGENIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiopatogenie. Agentul etiologic este *Francisella tularensis,* un cocobacil foarte mic de 0,3—0,7 μm, neciliat, capsulat, mobil, nesporulat, gramnegativ, strict aerob. Creşte la 37° numai pe medii speciale, şi anume: mediul McCoy (gălbenuş de ou coagulat), mediul Francis (geloză-sînge-cistină) sau mediul Condrea. Este facultativ intracelular, foarte virulent şi puternic sensibilizant. Virulenţa este asigurată de capsulă, care are un rol antifagocitar. Gradul de virulenţă variază cu gradul de dezvoltare a capsulei. Posedă o endotoxină cu proprietăţi neurotrope şi necrozante pentru vasele sanguine. Germenul poate persista luni şi ani în ganglioni sau în măduva osoasă, ca parazit intracelular. În mediul extern, este distrus repede la căldură; de asemenea, este distrus de antisepticele uzuale.

Francisella tularensis este sensibilă la tetraciclină şi cloramfenicol.

Germenul pătrunde prin pielea intactă sau lezată (mici escoriaţii) şi ajunge în vasele limfatice, unde se înmulţeşte şi se propagă către ganglionii regionali, care se tumefiază. Uneori, la locul de intrare prin piele, se formează o papulă, care se transformă ulterior într-o ulceraţie. Urmează bacteriemia, germenii fiind înglobaţi de macrofage, ducînd la formarea de focare necrotice în splină, ficat sau plămîni. Pe măsură ce apar anticorpii şi boala se apropie de sfîrşit, bacteriemia diminuă, dar germenii pot persista în unele ţesuturi luni sau chiar ani.

Ganglionii regionali se tumefiază, ajung la dimensiuni mari, pot supura şi abceda, cu focare de necroză (uneori, cazeificare asemănătoare tuberculozei), formîndu-se fistule cu evoluţie lungă. Ficatul şi splina sînt mărite de volum, prezentînd granulaţii de aspect tuberculos.

Epidemiologie. *Răspîndirea* tularemiei cuprinde zona temperată a emisferelor nordice, apărînd sporadic sau în epidemii în Japonia, U.R.S.S., America de Nord şi Europa Centrală şi de Est. La noi în ţară, a apărut sporadic în Transilvania, Muntenia şi Moldova.

Izvorul de infecţie. Tularemia afectează aproape toate speciile de animale, totuşi, apare ca o boală specifică a rozătoarelor. Rozătoarele (iepurele, şobolanul de apă, şoarecele de cîmp, şoarecele de casă, hîrciogul, popîndăul, veveriţa), împreună cu paraziţii lor, reprezintă principalul rezervor animal al tularemiei. Mai pot deveni izvoare de infecţie şi alte animale (vulpea, ariciul, porcul mistreţ, oaia, porcul, viţelul, calul, pisica, cîinele), păsări (găini, porumbei), insecte hematofage (căpuşe, purici etc.). Omul bolnav, deşi contagios, nu constituie practic o sursă de infecţie.

La animale, boala evoluează sub forma unei bacteriemii acute sau subacute, moartea survenind după 3—6 zile de la debut. Dejecțiile animalelor bolnave pot contamina apa, alimentele, grînele și diferitele obiecte. Căpușele infectate pot păstra timp îndelungat agentul etiologic în perioadele interepidemice, transmițînd germenul generațiilor următoare și putînd transmite infecția la diverse animale, inclusiv la om.

Transmiterea tularemiei de la animale la om se face prin contact direct cu carnea, blana, urina și fecalele animalelor bolnave. Contaminarea are loc transcutanat sau prin mucoasa conjunctivală. Transmiterea pe cale digestivă se realizează prin ingestia de apă sau alimente contaminate cu dejecțiile animalelor infectate sau cu cadavrele acestora. Transmiterea pe cale respiratorie poate avea loc prin inhalarea prafului contaminat de șoarecii infectați. Contaminarea prin vectori se poate realiza prin înțepătura insectelor hematofage sau prin strivirea pe piele a insectelor contamniate.

Receptivitatea la tularemie este mare. De obicei, boala evoluează de la animal la animal, rămînînd cantonată la anumite zone. În acest circuit al bolii, infecția umană are un caracter accidental. Boala are incidență sezonieră, legată de perioadele de vînătoare și îmbracă frecvent un caracter profesional, înregistrîndu-se mai ales printre vînători și agricultori.

Îmbolnăvirile apar sporadic sau în izbucniri epidemice. Epidemii au fost descrise printre vînători sau printre lucrătorii din întreprinderile industriale de prelucrare a cărnii și blănurilor, precum și în gospodării, transmise de șoareci, prin alimente sau apă.

Imunitatea după boală este permanentă. Totuși, printr-o nouă infecție tegumentară poate să apară numai o leziune cutanată locală.

9.10.2. TABLOU CLINIC

Există, ca *forme clinice :*

— *tularemia ganglionară* (ganglionară simplă, oculoganglionară, ulceroganglionară și anginoganglionară) ;

— *tularemia viscerală* (bronhopulmonară și pseudotifoidică).

Incubația este în medie de 2—6 zile (extreme 2—15 zile).

Debutul este de obicei brusc, cu frisoane, febră, cefalee, greață, vărsături, dureri musculare și stare generală mediocră, dînd impresia unei boli grave.

Perioada de stare. Febra se menține în platou aprox. 1 săptămînă, luînd aspect remitent sau intermitent încă 2—3 săptămîni.

Leziunea primară (afectul primar) apare la locul de inoculare. La început, apare o papulă, care ulterior se transformă într-o ulcerație de 1—2 cm diametru. De aici, infecția se propagă în vasele limfatice, care apar inflamate, observîndu-se treneuri de limfangită pînă la ganglionii regionali. Sediul afectului primar este cel mai frecvent pe părțile descoperite ale membrelor superioare, mai rar la față sau pe alte părți ale corpului. Durata leziunii primare este de 10—30 de zile.

Erupțiile cutanate apar cu o frecvență mică (3—15%). Elementele eruptive sînt eritematoase, cu aspect nodos, sau sînt peteșiale, avînd localizări variate, pe trunchi, față sau membre.

Leziunile conjunctivale sînt determinate de pătrunderea germenului prin mucoasa conjunctivală. Se caracterizează printr-o conjunctivită gravă, cu prinderea ganglionilor regionali preauriculari și submaxilari. Conjunctivele sînt intens hiperemiate, cu mici ulcerații, pleoapele sînt tumefiate. Leziunile oculare survin rar.

Adenopatiile constituie manifestarea principală a tularemiei, observîndu-se chiar și cînd poarta de intrare nu este vizibilă. De obicei, sînt afectați ganglionii tributari regionali ai zonei unde se află poarta de intrare. Adenopatiile apar după formarea leziunilor primare. Ganglionii sînt măriți de volum, ajungînd uneori la dimensiuni foarte mari (cît un ou de găină), dureroși mai ales la început. Ei rămîn duri și apoi retrocedează sau abcedează, luînd aspect supurativ cu fistule, care se vindecă greu. Adenopatia rămîne mereu regională, generalizarea adenopatiilor fiind extrem de rară. Splina este de obicei mărită.

Forme clinice:

— *Tularemia ganglionară simplă* are adenopatia ca manifestare principală și caracteristică. Sînt măriți mult de volum și dureroși ganglionii limfatici tributari porții de intrare. Retrocedarea este lentă (2—3 luni) sau supurează.

— *Tularemia oculoganglionară* survine cînd infecția se face pe cale conjunctivală. Se manifestă printr-o conjunctivită severă și prezența de ulcerații și tuberculi pe conjunctivă. Inflamația conjunctivală este însoțită de adenopatie regională preauriculară și cervicală.

— *Tularemia ulceroganglionară* se caracterizează printr-un afect primar, la început papulos, care se transformă în pustulă și apoi în ulcerație, cu marginile indurate și centrul necrotic, cu hipertrofia ganglionilor regionali, febră, frisoane și afectarea stării generale. Uneori, apare și erupție cutanată (eritematoasă, papuloasă, nodoasă sau peteșială).

— *Tularemia anginoganglionară* se caracterizează printr-o amigdalită de obicei unilaterală, însoțită de adenopatie regională.

— *Tularemia bronhopulmonară* survine cînd infecția s-a realizat pe cale respiratorie sau în urma diseminării hepatogene în orice formă de tularemie. Tabloul clinic este de pneumonie severă, cu spută mucosanguinolentă, junghi toracic, dispnee, cianoză. Uneori, există și afectare pleurală.

— *Tularemia pseudotifoidică* are poarta de intrare la nivelul tubului digestiv, ceea ce explică prezența semnelor gastrointestinale, a ulcerațiilor intestinale și a adenopatiei ganglionilor mezenterici. Bolnavul prezintă febră, tulburări gastrointestinale, dureri abdominale și toxemie, astenie, cefalee, stare generală gravă, amintind febra tifoidă.

— *Formele inaparente* de tularemie pot fi depistate numai prin examene de laborator.

Evoluția tularemiei este variabilă. În formele comune, boala durează 3—4 săptămîni, cu o convalescență destul de lungă. Au fost descrise și forme cu o durată de 2—3 luni, ca și forme ușoare, cu evoluție scurtă, precum și forme inaparente.

Complicații (rare): pericardită, peritonită, meningită, endocardită. Sînt posibile complicații prin suprainfecții bacteriene.

Prognosticul este în general bun. În trecut mortalitatea era de 5—8%, dar cu tratament antimicrobian a scăzut sub 1%.

9.10.3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv pe *date clinice* este dificil, din cauza polimorfismului clinic, dar poate fi stabilit numai prin *examene de laborator.*

Datele epidemiologice (regiune endemică de tularemie, contact cu animale bolnave) sînt foarte utile.

Izolarea agentului etiologic din sînge sau din produse patologice (puroi din ulcerația locală, spută, fecale etc.), prin *culturi* pe mediile speciale, este dificil de realizat în practică. Recent, s-a realizat identificarea bacilului tularemic prin *imunofluorescență.* O altă metodă constă în *inocularea* sîngelui sau a produsului patologic la cobai sau la șoarece. Sîngele se recoltează în primele zile de boală, iar sucul ganglionar este etxras prin puncție în perioada de congestie și tumefacție ganglionară. Nici aceasta nu constituie o metodă uzuală.

Reacția serologică de aglutinare este examenul de laborator care în practică confirmă diagnosticul. Titrul reacției crește pînă la 1/10 000, după 2—3 săptămîni de boală.

Intradermoreacția la tularină, de tip alergic, utilă pentru diagnostic, se realizează prin injectarea intradermică a 0,1 ml de antigen (tularină). Reacția apare în primele 24 de ore, pentru a deveni tipică la 48 de ore, caracterizată prin roșeață, edem, cu papulă centrală, care persistă 5—15 zile. Reacția se consideră pozitivă, cînd ajunge la un diametru de cel puțin 1 cm și durează cel puțin 48 de ore. Reacția apare pozitivă și după ani de la infecție, putînd fi utilizată și pentru diagnosticul retrospectiv.

Diagnosticul diferențial. În *perioada de invazie,* se face cu variate boli febrile: febră tifoidă, bruceloză, tuberculoză, septicemii, tifos exantematic.

În *perioada de stare,* diagnosticul diferențial se face, în raport cu forma clinică, și anume:

— Forma ganglionară pură trebuie diferențiată de: tuberculoza ganglionară, mononucleoza infecțioasă, limfogranulomatoza malignă, leucemia limfatică, boala zgîrieturilor de pisică, pesta bubonică, toxoplasmoză. Diferențierea de pestă este mai dificilă, existînd asemănări între tularemie și pestă. La diferențiere, ajută noțiunea de epidemie a pestei; gravitatea pestei de asemenea este mai mare. Pesta se însoțește de obicei de semne neuropsihice, iar adenopatia în pestă are o localizare inghinală, localizare extrem de rară în tularemie.

— Forma oculoganglionară trebuie diferențiată de toate conjunctivitele purulente.

— Forma anginoganglionară trebuie diferențiată de: anginele banale cu piogeni, angina difterică, angina Plaut-Vincent.

— Forma pulmonară trebuie diferenţiată de pneumoniile acute, microbiene sau virale, ca şi de complicaţiile pulmonare din gripă etc.

— Forma pseudotifoidică trebuie diferenţiată de: febra tifoidă, bruceloză, tuberculoză etc.

9.10.4. TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Tratament. Tularemia se tratează cu *cloramfenicol* sau cu *tetraciclină*, în doze obişnuite, timp de 5—7 zile. Utilizarea precoce, din prima săptămînă de boală, a antibioticelor, opreşte în cîteva zile evoluţia bolii făcînd să dispară atît semnele generale, cît şi procesul ganglionar inflamator, împiedicînd ramolirea ganglionilor afectaţi. La sfîrşitul celei de-a doua săptămîni de boală, cînd a început ramolirea ganglionilor inflamaţi, utilizarea antibioticelor este mai puţin eficace.

Tratamentul local constă din prişniţe aplicate în dreptul adenolimfangitei. Drenarea chirurgicală a bubonului trebuie să se facă cu prudenţă, alegîndu-se momentul completei ramoliri a blocului ganglionar şi înainte de fistulizarea lui.

Profilaxie. Măsurile nespecifice de profilaxie sînt axate pe cunoaşterea zonelor cu potenţial tularigen şi de supraveghere a acestora, în vederea limitării extinderii speciilor de animale, care reprezintă rezervorul major de germeni. Lupta împotriva rezervorului de infecţie se face prin asanarea focarelor naturale de tularemie, prin exterminarea rozătoarelor şi a insectelor hematofage.

Măsurile de protecţie individuală se vor asigura pentru cei care prin activitatea lor vin în contact cu rozătoarele. Se vor utiliza mănuşi şi cizme de cauciuc. Educaţia sanitară a celor ce lucrează în agricultură şi în zootehnie, ca şi a vînătorilor, va recomanda evitarea animalelor care par bolnave sau care se lasă uşor prinse.

Profilaxia specifică se poate face cu *vaccinul tularemic*. Vaccinarea antitularemică intradermică, cu vaccin viu atenuat, este recomandată celor expuşi. Profilaxia cu cloramfenicol sau cu tetraciclină este recomandată cît mai urgent, după un contact infectant, timp de 5—6 zile.

Tularemia este boală de declarare obligatorie nominal. Bolnavii sînt izolaţi în secţii sau spitale de boli infecţioase. Suspecţii sînt trataţi ca şi bolnavii.

BIBLIOGRAFIE

BURKE D. — Imunization against tularemia, *J. infect. Dis.*, 1977, 1, 55.
CORNELSON D. şi colab. — Studiul tularemiei în Moldova în epidemia din 1948—1949, *Probleme de sănătate publică*, 1949, 2, 69.
DUCA EUGENIA, DUCA M. — Microbiologie medicală, ed. a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, 1979.
GUDOSHNIK A. N. şi colab. — Vaccinarea cu vaccin antitularemic, *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1969, 2, 120.
HAYEK H., FLAMMIT — Zum Problem der Reservcirtiere, der Tularemieerreger, *Wien. Med. Wschr.*, 1967, 32—34, 765.
NESTEROV A. N. şi colab. — Tularemia Medghiz, Moscova, 1946.

PETREA D. şi colab. — Elementele pentru cunoaşterea şi combaterea tularemiei, *Rev. med.-chir., Iaşi*, 1956, 60, 72.

PENCEA I. şi colab. — Tularemia în regiuni considerate indemne, *Microbiologia (Buc.)*, 1960, 2, 187.

SPÎNU I. şi colab. — Recherches epidemiologiques dans un ancien foyer de tularemie, *Arch. roum. Path. exp.*, 1964, 23, 657.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

WHITE J. şi colab. — Identification of Pasteurella tularensis by imunofloresceance, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 194, 294.

9.11. PESTA

Pesta (ciuma) este o boală acută infecţioasă şi contagioasă, determinată de *Yersinia pestis*, cu caracter enzooepizootic la rozătoare, de la care se transmite accidental la om, caracterizată prin forma bubonică şi forma pulmonară, ambele putînd fi însoţite de septicemie.

Existenţa pestei datează de milenii. Alături de variolă şi holeră, pesta a fost una din bolile pestilenţiale, care a ţinut în tensiune omenirea întreagă, timp de multe secole. Pandemia din secolul al XIV-lea („ciuma neagră“) a provocat 40 000 000 de decese. Din secolul al XV-lea, în Europa, pesta a evoluat cu caracter endemic, cu izbucniri epidemice. Începînd cu a doua jumătate a secolului al XIX-lea nu au mai fost descrise epidemii în Europa. În ţara noastră, au fost mari epidemii în secolul al XVII-lea şi în primele decenii ale secolului al XIX-lea, ultima epidemie fiind înregistrată în anul 1830.

9.11.1. ETIOPATOGENIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Etiopatogenie. *Yersinia pestis* este o bacterie polimorfă, adesea cocobacilară, gramnegativă, mobilă, colorată bipolar cu aspect de suveică. Poate fi cultivată pe medii uzuale de cultură. Rezistenţa în mediu extern este relativ redusă. În stare uscată, în produse patologice, rezistă mult timp : 3 luni în spută, 6—8 luni în cadavre înhumate în sol îngheţat şi pînă la 3 ani în cadavrele puricilor infectaţi.

Conţine o *endotoxină* puternică, responsabilă de toxicitatea bolii şi de moartea celor infectaţi. Virulenţa germenului variază după tulpină şi după prezenţa capsulei, forma capsulată fiind extrem de virulentă.

Yersinia pestis este patogenă pentru majoritatea animalelor de laborator. Inocularea la cobai determină infecţia mortală, cu edem şi hemoragii la locul de inoculare, buboane şi focare necrotice în splină şi ficat şi hemoragii în plămîni şi miocard.

Dezinfectantele uzuale sînt eficiente în concentraţii medii, dar pentru dezinfecţia produselor patologice sînt necesare concentraţii mai mari (fenol 10%, clorură de var 10%).

Yersinia pestis este sensibilă la : cloramfenicol, tetraciclină, ampicilină, gentamicină, cotrimoxazol.

Forma clinică variază cu *poarta de intrare* a bacilului pestei. În pesta bubonică, poarta de intrare este constituită de piele sau mucoase. De la poarta de intrare, *Yersinia pestis* ajunge pe cale limfatică la ganglionul cel mai apropiat, unde se multiplică. În formele grave, invadează masiv circulația sanguină și se multiplică abundent. În pesta pulmonară, germenul pătrunde prin inhalație pe căile respiratorii. Mecanismul patogenic este similar altor pneumonii.

Gravitatea simptomelor generale și îndeosebi a acelor nervoase, a leziunilor hemoragice este determinată de toxina germenului.

Anatomie patologică. Bubonul este format din unul sau mai mulți ganglioni hipertrofiați, fuzionați într-o masă comună, aderentă de țesuturile învecinate, cu evoluție spre supurație : țesutul periganglionar este infiltrat și edemațiat. Microscopic, sinusurile subcapsulare sînt pline de germeni și leucocite, vasele ganglionare și periganglionare sînt dilatate.

În pesta pulmonară, plămînii sînt turgescenți, edematoși, alveolele sînt pline de germeni și serozitate albuminoasă, leziuni caracteristice de pneumonie de tip hemoragic. Sînt de obicei prezente leziunile pleurale.

În toate formele, se constată leziuni de necroză în ficat, splină, rinichi și congestie și hemoragii în creier.

Epidemiologie. *Răspîndire.* Pesta mai persistă încă prin cazuri sporadice și mici focare (sub formă de focare naturale) în : Asia (nord-estul Asiei, India, Vietnam, Birmania, Indonezia) ; Africa (Africa de Sud, Guineea, Kenia, Libia, Zimbabwe, Tanzania, Volta Superioară, Zair) ; America de Nord (S.U.A., în California), America de Sud (Bolivia, Brazilia, Ecuador, Peru). Numărul anual al cazurilor de pestă în lumea întreagă este de 1 000—4 000.

Izvorul de infecție este constituit de zeci de specii de rozătoare, sălbatice și de casă. Pesta sălbatică este menținută în natură, independent de populațiile umane, în focare naturale (permanente), constituite în anumite zone, unde există condiții ecologice favorabile supraviețuirii timp îndelungat a agentului etiologic și unde epizootiile alternează cu perioade de liniște. Din aceste zone, pesta poate difuza în afară prin migrarea rozătoarelor, constituindu-se zone cu pestă temporară.

În afara rozătoarelor, se pot îmbolnăvi de pestă și alte animale : cîinele, oaia, cămila etc.

Omul bolnav reprezintă, de asemenea, izvor de infecție, fiind contagios pe toată perioada cît leziunile sînt deschise, iar în forma pulmonară, încă 3—4 săptămîni după vindecarea clinică.

Pentru om, există pericolul de pestă în zona focarului, cînd vine în contact cu rozătoarele (vînătoare, prelucrare de blănuri) sau condiții de trai precare.

Transmiterea pestei de la animal la animal se face prin înțepătura unor ectoparaziți ai animalelor (specii de purici), și anume : odată cu sîngele, puricii sug și bacili pestoși, care se multiplică în stomac ; la tentativa ulterioară de a suge sînge, puricii regurgitează bacilii pestoși în plaga efectuată prin înțepătură, care astfel pătrund în plagă.

Transmiterea se mai poate realiza și prin depunerea dejectelor infectante pe pielea animalelor, în apropierea plăgilor sau a escoriațiilor.

Transmiterea pestei de la animal la om se face prin intermediul puricilor, păduchilor sau căpușelor infectate, care parazitează animalele bolnave. Contagiunea interumană se poate realiza prin mai multe modalități : aerogenă prin picături, prin intermediul vectorilor (purici), prin obiecte sau rufe murdărite cu puroi sau spută.

Receptivitatea omului la pestă este ridicată.

Imunitatea după boală este relativă și temporară. Răspunsul imun este de tip celular, în funcție de acțiunea macrofagelor și a celulelor de tip T.

Procesul epidemiologic este caracterizat prin declin, în ultima perioadă, prin măsurile riguroase de deratizare, dezinsecție și dezinfecție întreprinse. Focarele de pestă au fost lichidate în majoritate, bacilul pestei poate persista însă în diferite zone printre rozătoarele de cîmp.

În Europa, nu se mai întîlnește pestă, dar aceasta poate fi importată prin șobolani infectați, aduși pe cale feroviară sau maritimă din țările cu pestă endemică.

9.11.2. TABLOU CLINIC

Pesta se poate prezenta sub 3 forme clinice principale : *bubonică, pulmonară* și *septicemică.* Există și forme ușoare, forme inaparente, ca și purtători asimptomatici.

Pesta bubonică. Este și cea mai frecventă formă clinică.

Incubația este de 2—5 (extreme 1—8) zile.

Debutul este brusc, în plină sănătate, cu febră, curbatură, oboseală, cefalee, rahialgii, inapetență, grețuri, vărsături, diaree, epistaxis. Senzoriul este obnubilat, faciesul inexpresiv ; rareori, apare delir sau somnolență.

În *perioada de stare,* la poarta de intrare apare o mică pustulă cu aspect de furuncul, în al cărui conținut purulent există mulți bacili pestoși. După cîteva zile, apare adenopatia regională, în funcție de poarta de intrare (ganglionii inghinali, axilari, epitrohleeni). Tumefacția ganglionară, care este „bubonul pestos“, cu dimensiunile unei nuci sau ale unui ou de găină, este foarte dureroasă. Pe cale sanguină sau limfatică, pot fi afectate și alte grupe ganglionare. Durerea existentă la nivelul buboanelor obligă bolnavul să ia poziții caracteristice. Țesuturile din jurul buboanelor sînt infiltrate, edemațiate. Pielea deasupra bubonului este lucioasă, uscată, caldă. În jurul bubonului, pot să apară pustule cu conținut tulbure.

Buboanele se măresc treptat, evoluînd spre resorbție sau mai des spre fistulizare, deschizîndu-se spontan și lăsînd să curgă un puroi plin de germeni. Se poate suprainfecta secundar sau, prin eroziunea vaselor mari, pot surveni hemoragii grave. Pe tegumente, pot să apară erupții maculoase sau hemoragice.

Starea generală a bolnavului este gravă. Febra atinge 39—40°, avînd un aspect continuu sau intermitent și durează 7—10 zile, scăzînd odată cu deschiderea bubonului. Bolnavul este abătut, apatic, are cefalee, agitație sau somnolență ; pot fi prezente semne meningiene. Pulsul este frecvent, depresibil, filiform, uneori aritmic. Cordul este dilatat, zgomotele sînt surde și pot să apară sufluri funcționale. Bolnavul este inapetent, are buzele uscate, amigdalele sînt hipertrofiate, uneori cu ulcerații superficiale ; uneori, prezintă diaree, vărsături și hepatosplenomegalie. Cantitatea de urină este diminuată.

Tabloul clinic se poate complica cu *septicemie* și decesul poate surveni în 1—2 zile (între a 5-a și a 7-a zi de boală), în stare de toxemie intensă, cu manifestări hemoragice și adenopatii generalizate. Factorul important, în declanșarea morții, este endotoxemia, care are efect cardiotoxic și determină coagulare deseminată intravasculară.

Convalescența este lungă, timp în care bolnavii sînt susceptibili la infecții intercurente.

Complicații : piodermită, gangrenă, paralizia vălului palatin, paraplegie, conjunctivită, otită etc.

În pesta bubonică netratată, mortalitatea este de 10—70%.

Pesta pulmonară. Poate să fie *primară,* cînd survine independent, consecutiv unei infecții aerogene, sau *secundară,* cînd apare ca o complicație a pestei bubonice. Tabloul clinic este de *pneumonie* sau de *bronhopneumonie.* La semnele generale din pesta bubonică, se adaugă manifestări respiratorii : tuse, expectorație seropurulentă hemoragică. Starea generală se agravează rapid și moartea survine între a 2-a și a 5-a zi, prin insuficiență circulatorie și respiratorie. În cazurile netratate, prognosticul este fatal întotdeauna.

Pesta septicemică. Pesta bubonică și pesta pulmonară se pot termina cu pestă septicemică. În cazurile netratate, prognosticul este fatal întotdeauna.

Tratamentul cu antibiotice a ameliorat prognosticul, mortalitatea diminuînd la 1—5%.

9.11.3. DIAGNOSTIC, TRATAMENT, PROFILAXIE

Diagnostic. *Datele epidemiologice* (contactul cu animalele bolnave, în zonă de pestă silvatică), *datele clinice* și *datele de laborator* sînt la baza *diagnosticului pozitiv.*

Izolarea agentului patogen (Yersinia pestis) confirmă diagnosticul. Pentru aceasta se fac culturi din puroi, din sînge sau din spută pe medii de geloză-sînge. Izolarea se mai poate face și prin inocularea la cobai sau la șoareci a materialului infecțios. Aceste examene pot fi efectuate numai în laboratoare specializate, pericolul de infecție fiind extrem de mare pentru cei care manipulează produsele.

Serodiagnosticul (reacția de aglutinare sau reacția de fixare a complementului) are valoare retrospectivă și epidemiologică, a 2-a probă recoltîndu-se la 3—6 săptămîni de la debutul bolii.

Diagnosticul diferențial. Pesta bubonică trebuie diferențiată de : tularemie, adenopatia tuberculoasă, cărbune, boala Nicolas-Favre, goma sifilitică etc.

Pesta pulmonară trebuie diferențiată de toate pneumoniile acute.

Forma septicemică se diferențiază de alte febre prelungite : septicemii variate, febra tifoidă, malaria, tifosul exantematic.

Tratament. *Tratamentul antimicrobian* este cel mai important și trebuie instituit cît mai precoce. Orice întîrziere în aplicarea tratamentului înrăutățește evoluția bolii. S-au utilizat streptomicina, sulfamidele sau tetraciclina, dar în prezent cel mai des utilizate sînt *cloramfenicolul* (50—100 mg/kilocorp/zi, timp de 5—8 zile) sau *cotrimoxazolul* (5 mg de trimetroprim/kilocorp/zi, aceeași perioadă de timp).

Medicația patogenică, simptomatică și *de susținere* completează terapia antimicrobiană. Unii au folosit și *serul antipestos.*

Dieta trebuie să fie hrănitoare.

Pe ganglionii inflamați, se aplică prișnițe și pungi cu gheață. *Incizia* și drenajul sînt indicate numai în cazurile colectate.

Profilaxie. *Măsuri în focar.* Bolnavii sînt internați în spitalul de boli infecțioase și izolați în izolatoare speciale. Este obligatorie declararea nominală, imediat telefonic. Pe cît posibil, bolnavii sînt izolați în izolatoare separate speciale, asigurîndu-se separarea individuală. De asemenea, se separă bolnavii de suspecți.

Eliberarea din spital se face numai după repetate examene bacteriologice negative. Suspecții sînt tratați ca și bolnavii. Contacții sînt izolați în serviciile de carantină, unde vor fi supravegheați 6—10 zile de la contact, timp în care se face chimioprofilaxie cu cotrimoxazol sau cu cloramfenicol și vaccinarea antipestoasă.

Personalul care îngrijește bolnavii, contacții și suspecții de pestă, va respecta tehnica aseptică și va fi protejat prin costume speciale de protecție și, de asemenea, prin vaccinare antipestoasă și chimioprofilaxie.

Cadavrele celor decedați de pestă se înhumează la peste 2 metri adîncime, pe un strat de clorură de var, învelite într-un cearșaf înmuiat în soluție dezinfectantă, peste care se depune un alt strat de clorură de var.

Ancheta epidemiologică trebuie să fie extrem de minuțioasă. În focar, se aplică măsuri energice de dezinfecție de către echipe speciale, paralel cu măsuri de deratizare și dezinsecție.

Măsuri preventive permanente. Măsurile împotriva surselor de infecție :

— supravegherea focarelor naturale de pestă, prin examene bacteriologice ale rozătoarelor, depistarea și neutralizarea lor ;

— lupta împotriva rozătoarelor și a vectorilor, prin mijloace cunoscute ;

— măsuri de igienă comunală și sanitație ;

— distrugerea șobolanilor din vapoare ;

— protecția față de purici și șobolani cu insecticide.

Vaccinarea antipestoasă în masă se recomandă numai în anumite situații epidemiologice, în zone puternic endemice, în focarele naturale de pestă și la personalul angajat în lupta antipestoasă.

Există un *vaccin pestos* omorît, care se administrează subcutanat în 2 doze, la interval de 20—25 de zile, cu revaccinare la 6 luni, și unul viu atenuat, care cu o singură doză conferă o imunitate de aprox. 1 an.

Vaccinarea antipestoasă este eficace în prevenirea pestei bubonice, dar nu are efect în prevenirea pestei pulmonare, obţinîndu-se în acest caz numai atenuarea bolii.

BIBLIOGRAFIE

AI N. şi colab. — Cotrimoxazole in bubonic plague, *Brit. med. J.*, 1973, 4, 118.

BALTAZARD M. — Declin et destin d'une maladie infectieuse : la peste, *Bull. O.M.S.*, 1960, 23, 141.

BUTLER TH. şi colab. — Yersinia pestis infection in Vietnam, *J. infect. Dis.*, 1974, 129, 78.

CATEN J. şi colab. — Human Plague in the United States 1966, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, 205, 333.

COHEN R. şi colab. — Pneumonic Plague in Untrated Plague. Vaccinated individual, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 202, 365.

FRANCIS E. — 25 Years survival of a Y. Pestis culture without transfer, *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, 1949, 64, 238.

KAPP E. — „Über die Pest und ihren Erreger", *Münch. med. Wschr.*, 1969, 111, 2 633.

MEYER K. şi colab. — Plague imunisation Pest and present trends, *J. infect. Dis.*, 1974, 129, 13.

PULLITZER R. — A review of recent literature on Plague, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1960, 23, 313.

TEODOROVICI GR. — Epidemiologia bolilor infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

WANG J. şi colab. — Cellular imune respounse to Y. pestis, *J. infect. Dis.*, 1977, 135, 67.

* * * — La peste en 1974, *Chronique O.M.S.*, 1975, 12, 535.

10. INFECŢII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL, dr. ION PREDESCU

10.1. MENINGITE ACUTE. DATE GENERALE. CLASIFICARE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Meningitele acute sînt inflamaţii acute ale meningelor, provocate de agenţi infecţioşi foarte variaţi. Meningitele acute formează un capitol deosebit de important al patologiei infecţioase, deoarece ele survin în practică cu o frecvenţă destul de mare, punînd probleme dificile de diagnostic şi avînd în general o evoluţie severă, ceea ce impune o terapie precoce, masivă şi perfect adaptată agentului etiologic.

Meningita acută este realizată atunci cînd, în afara sindromului meningian clinic, sînt prezente modificări importante şi caracteristice ale lichidului cefalorahidian (L.C.R.), inclusiv prezenţa agentului patologic în L.C.R. Atingerea meningiană constituie în această situaţie sindromul de bază.

Meningismul este caracterizat prin existenţa sindromului meningian clinic, fără modificări ale L.C.R. În acest caz, sînt prezente : cefalee, vărsături, redoare de ceafă, Kernig, Brudzinski. La puncţia lombară, L.C.R. este normal ca aspect, reacţia Pandy este negativă, numărul de elemente şi constantele biochimice sînt normale. Uneori, tensiunea sub care iese L.C.R. este mai mare decît cea normală. Meningismul poate să apară în multe boli infecţioase acute (gripă, alte infecţii virale ale căilor respiratorii, pneumonie, scarlatină toxică, dizenterie toxică etc.) şi se datoreşte acţiunii unor toxine asupra meningelor, care determină o discretă inflamaţie a acestora cu hipersecreţie de L.C.R.

Reacţia meningiană, definită ca un sindrom meningian clinic manifest, însoţită de o modificare discretă a L.C.R., este de fapt un grad moderat de atingere a meningelor, echivalent al unei discrete meningite. Apare în cursul unor boli infecţioase (tifos exantematic, febră tifoidă etc.), care constituie boala de bază, reacţia meningiană apărînd ca o manifestare secundară. Modificările L.C.R. sînt de obicei puţin marcate, caracterizate printr-o reacţie Pandy slab pozitivă, cîteva zeci de elemente şi o uşoară creştere a albuminorahiei. Într-o reacţie meningiană, nu se găsesc în L.C.R. germeni producători ai bolii de bază.

Clasificarea meningitelor acute ale copilului. Criteriul cel mai frecvent utilizat în clasificarea meningitelor acute a fost aspectul L.C.R.

Criteriul cel mai științific, cel mai precis, cel mai obiectiv și cel mai util este cel etiologic, deoarece prin precizarea etiologiei se poate aplica o terapie corectă, asigurîndu-se astfel o evoluție cît se poate de favorabilă.

Clasificarea meningitelor după aspectul L. C. R. : meningite cu lichid clar, meningite cu lichid purulent și meningite cu lichid hemoragic.

Meningitele cu lichid clar prezintă L.C.R. clar de la început și în tot cursul evoluției. Sînt produse de o mare varietate de agenți etiologici. În practică, cele mai frecvente meningite cu lichid clar sînt cele produse de virusuri. În acest cadru, s-au conturat pe parcurs o serie de denumiri, pentru a caracteriza cele mai importante aspecte ale meningitelor acute cu lichid clar cu etiologie virală : debut brusc, L.C.R. clar, număr crescut de elemente, predominînd mononuclearele, fără bacterii în L.C.R., cu evoluție benignă. Aceste meningite au mai fost denumite : meningită acută aseptică, meningită limfocitară benignă, meningită seroasă acută. Denumirile menționate au apărut din necesitatea de a fixa pentru aceste meningite un diagnostic clinic, în lipsa cunoașterii unei etiologii precise, ca și pentru a le diferenția de tabloul sever al meningitelor tuberculoase.

Pe măsura identificării, în ultimii ani, a numeroase virusuri și a perfecționării metodelor de diagnostic virusologic, etiologia acestor meningite a fost în mare parte clarificată ; în aceste cazuri, în diagnostic, apare agentul etiologic identificat : virusul urlian, virusuri Coxsackie, virusuri ECHO, virusul Armstrong etc.

Meningita tuberculoasă*, încă frecvent întîlnită, este de asemenea o meningită acută cu lichid clar.

Într-o etapă foarte precoce, și meningitele acute determinate de germenii piogeni pot avea un L.C.R. clar, dar care curînd devine purulent. Unii germeni piogeni (ca meningococul) pot produce meningite fulminante sau sindrom Waterhouse-Friderichsen, în care de asemenea L.C.R. este clar. Meningitele bruceloase, leptospirotice, spirochetozice și fungice sînt, de asemenea, meningite cu lichid clar.

Meningitele purulente prezintă un L.C.R. tulbure galben-verzui, ca „zeama de varză“, conținînd un număr mult crescut de elemente celulare, de la cîteva mii la cîteva zeci de mii pe mm^3, marea majoritate fiind polinucleare. În frotiul din sedimentul L.C.R., ca și în cultura din L.C.R., poate fi identificat agentul etiologic bacterian.

Aproape în totalitate, meningitele purulente au etiologie bacteriană, dar s-au descris în ultimul timp și meningite virale cu L.C.R. intens opalescent sau chiar tulbure, avînd cîteva mii de elemente pe mm^3. În aceste cazuri, sînt necesare studii citologice, biochimice și virusologice ale L.C.R., pe lîngă cele bacteriologice.

Meningitele cu lichid hemoragic prezintă un L.C.R. hemoragic, pe toată durata puncției lombare. Acest L.C.R. trebuie diferențiat de aspectul hemoragic prin accident puncțional (înțepătura unui vas) și de o hemoragie meningiană. Într-un accident de puncție. L.C.R. este hemoragic numai la început, apoi se clarifică pe parcursul puncției lombare. În meningita hemoragică, ca și în hemoragia meningiană, L.C.R. este hemoragic pe toată durata puncției lombare, nu coagulează în eprubetă, iar hematiile sedimentează pe fundul eprubetei. În aceste cazuri, diferenţierea între o meningită hemoragică şi o hemoragie meningiană se face prin numărarea hematiilor şi a leucocitelor atît din L.C.R., cît şi din sîngele periferic. În hemoragia meningiană, numărul de leucocite pe mm^3 în L.C.R. este în aceeaşi proporţie cu numărul de hematii, ca şi în sîngele periferic (deci sînge revărsat în spaţiul subarahnoidian). În meningita hemoragică, numărul de leucocite în L.C.R. este proporţional mult mai mare faţă de numărul de hematii, decît în sîngele periferic.

---

* Vezi cap. *12.3.4.*

Meningitele cu lichid hemoragic sînt foarte rare, iar etiologia lor este de obicei bacteriană (meningita cărbunoasă, meningita listeriană; extrem de rar meningita stafilococică sau cea meningococică).

În concluzie, aspectul L.C.R. constituie numai un criteriu destul de aproximativ în clasificarea meningitelor şi în stabilirea etiologiei unei meningite. Pe măsura perfecţionării metodelor de diagnostic bacteriologic şi virusologic, ca şi a îmbunătăţirii condiţiilor de recoltare şi de transport la laborator ale L.C.R., din ce în ce mai frecvent se poate stabili etiologia precisă a unei meningite. Aspectul L.C.R. este încă utilizat pentru etichetarea meningitelor acute, numai în acele cazuri în care nu s-a putut stabili etiologia.

Clasificarea etiologică a meningitelor. Vom prezenta toţi agenţii etiologici, care pot determina meningite acute:

— *Virusurile* determină frecvent meningite cu lichid clar, şi anume:

a) Enterovirusuri (virusurile poliomielitice, virusurile Coxsackie, virusurile ECHO);

b) Arbovirusuri (numeroase tipuri):

c) Mixovirusuri (Myxovirus influenzae, virusul urlian, virusul rujeolic);

d) Adenovirusuri;

e) Grupul herpes (virusul herpetic, virusul varicelozosterian, virusul citomegalic);

f) Alte virusuri (virusul choriomeningitei limfocitare benigne).

— *Grupul Chlamydia* poate produce meningite cu lichid clar, de ex., agentul reticulozei benigne de inoculare.

— *Bacteriile* produc meningite cu lichid tulbure sau purulent:

a) Coci grampozitivi (pneumococ, stafilococ, streptococi: pyogenes, faecalis, viridans).

b) Bacili grampozitivi (bacteridia cărbunoasă, Listeria monocytogenes).

c) Coci gramnegativi (meningococ, alte neisserii: N. gonorrhoeae, N. flava, N. subflava, N. catarrhalis etc.).

d) Bacili gramnegativi (Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Salmonella spp., Kliebsiella pneumoniae, Aerobacter, Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Alcaligenes fecalis, Francisella tularensis, Brucella spp., Mima polymorpha).

e) Micobacterii (Mycobacterium tuberculosis produce meningite cu lichid clar).

f) Spirochetales (Borrelia recurrentis şi alte specii, Leptospira spp., Treponema pallidum).

— *Fungii* (Cryptococcus neoformans, Candida albicans).

Cele mai frecvente și mai importante forme etiologice de meningite acute, care necesită diagnostic precoce și terapie cu antibiotice de urgență, sînt *meningitele acute purulente bacteriene.*

Destul de frecvente, de asemenea importante de cunoscut, sînt *meningitele acute virale.* Un loc special ca importanță îl ocupă *meningita tuberculoasă,* care ca aspect seamănă cu meningita acută virală (meningită cu lichid clar), dar — spre deosebire de meningitele virale — necesită un diagnostic și un tratament de urgență, cu antibiotice tuberculostatice (vezi cap. *12.3.4.*).

10.2. MENINGITE ACUTE VIRALE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Meningitele acute virale sînt inflamații acute ale meningelor, provocate de o mare varietate de virusuri, caracterizate prin debut brusc, prezența sindromului meningian clinic, L.C.R. clar sau opalescent, cu un număr variabil de elemente celulare, în marea majoritate limfocite tinere monocitoide sau mononucleare polimorfe, cu o evoluție de regulă benignă.

Denumirile cele mai utilizate astăzi, pentru meningitele virale, sînt : *meningită seroasă acută,* atît timp cît virusul nu este izolat și identificat, și *meningită virală acută,* cu precizarea etiologiei, prin izolarea virusului sau pe baza serologiei semnificative (de ex. : meningită cu virus ECHO tip 4 sau cu virus Coxsackie B_3, meningită urliană etc.).

Meningitele virale au o mare răspîndire pe toată suprafața pămîntului, depășind ca frecvență pe cele bacteriene și avînd adeseori un caracter epidemic.

10.2.1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE

Etiologie. Principalele virusuri, care determină meningite, au fost enumerate anterior.

La copil, în țara noastră, ca și în alte țări din zona temperată, în etiologia meningitelor acute virale predomină virusul urlian și enterovirusurile (peste 70 de serotipuri).

Epidemiologie. Aspectele privind epidemiologia meningitelor virale acute sînt variate, în raport cu principalele grupe etiologice virale.

Incidența meningitelor enterovirale este mai mare vara și toamna. Meningita urliană este frecventă iarna și primăvara.

Meningitele virale acute apar în marea majoritate a cazurilor la copil, dar există și epidemii în care sînt afectați într-o mare proporție și adulții, în special adolescenții și adulții tineri.

Patogenie. Virusurile circulă de la poarta de intrare la meninge și la sistemul nervos central pe cale sanguină (viremie). Poarta de intrare este variată : intestinală și faringiană (enterovirusuri), nazofaringiană (virusul urlian, virusul Armstrong și alte virusuri), cutanată, prin înțepături de artropode infectate (arbovirusuri). De multe ori, există și un grad de afectare a encefalului.

10.2.2. TABLOU CLINIC

Meningitele virale pot prezenta tablouri clinice variate, în funcție de însușirile virusurilor implicate și de reactivitatea organului afectat.

Debutul este de obicei brusc, cu febră, cefalee, vărsături, constipație și semne de *iritație meningiană* (redoare de ceafă, prezența semnelor Kernig și Brudzinski). Se adaugă fotofobie, amețeli, hiperestezie cutanată, mialgii, iar în unele cazuri hipotonie musculară sau pareze trecătoare. Reflexele osteotendinoase, în majoritatea cazurilor, sînt normale sau exagerate.

Febra ajunge la valori mari (39—40°), durează cîteva zile, cel mult 7—10 zile, și are uneori caracter bifazic.

În meningitele cu virusuri ECHO și Coxsackie, pot să apară *erupții*, de scurtă durată (3—4 zile), discrete, nepruriginoase, cu caracter maculos sau maculopapulos, de culoare roză sau roșie-pală, foarte rar cu aspect peteșial sau vezicular. În unele cazuri, apare și un *enantem* : hiperemie faringiană, punctată uneori cu vezicule sau cu pete hemoragice.

S-au descris și forme *meningoencefalitice* și *meningomielitice*.

10.2.3. FORME CLINICE ETIOLOGICE

Meningita urliană este una din cele mai frecvente meningite virale. Apare în special la copil, cel mai adesea ca meningită secundară, evoluînd cu tabloul clinic descris al meningitelor virale acute în ansamblu. Evoluția este în general favorabilă.

Uneori, meningita urliană prezintă o componentă encefalitică, realizînd forma clinică de meningoencefalită urliană, după care pot rămîne sechele neuropsihice.

Meningita poliomielitică, formă clinică neparalitică a poliomielitei, a devenit astăzi o raritate, după dispariția epidemiilor de poliomielită. Pe lîngă sindromul clinic moderat, meningita poliomielitică se asociază uneori cu semne de coloratură neurologică : pareze, modificări pasagere ale reflexelor osteotendinoase, hipotonie și dureri musculare. Evoluția este favorabilă, iar defervescența se produce în 3—5 zile.

Meningitele cu virusuri Coxsackie sînt determinate de unele tipuri din subgrupa *A* (predomină tipul A_9) și de toate tipurile din subgrupa *B* (în primul rînd tipurile B_2, B_4). Cel mai frecvent, sînt implicate serotipuri din subgrupul B. Pe lîngă simptomatologia meningitelor virale în ansamblu, se remarcă mialgii intense (meningită mialgică) și mai rar pleurodinie. Din L.C.R., se izolează tipul respectiv de virus. Evoluția este favorabilă. Rareori, apar și paralizii (forma meningomielitică) sau apar forme meningoencefalitice.

Meningitele cu virusuri ECHO sînt foarte frecvente și generează nu rareori epidemii în populație, dar mai ales în colectivitățile de copii și tineri, izbucniri epidemice fiind frecvent semnalate în ultimii 10 ani în diverse părți ale lumii, inclusiv în țara noastră. Pot fi implicate majoritatea tipurilor de virusuri ECHO.

În ansamblu, grupul virusurilor ECHO a predominat net asupra grupului Coxsackie. Virusurile ECHO cel mai frecvent izolate în ultimul deceniu au fost tipurile *4, 6, 9, 24, 30*. La simptomatologia meningiană, se asociază frecvent erupții rujeoliforme sau rubeoliforme. Evoluția este, în general, benignă. Componenta encefalitică poate fi prezentă uneori.

Meningite determinate de enterovirusuri nou-izolate. Începînd din 1967, au fost izolate o serie de enterovirusuri noi, în diferite regiuni ale globului, numerotate : 68, 69, 70, 71 (în continuarea seriei anterioare de virusuri enterale însumînd 67 de tipuri : 3 tipuri de virus poliomielitic, 30 de tipuri de virusuri Coxsackie, 34 de tipuri de virusuri ECHO). Enterovirusurile nou-izolate și-au demonstrat capacitatea de a provoca variate afecțiuni ale sistemului nervos central, între care și meningita seroasă acută, pe lîngă encefalită și boală paralitică. Dintre aceste serotipuri, enterovirusul *71* a fost identificat ca agent etiologic al unor meningite aseptice cu caracter epidemic în S.U.A., Japonia, Suedia, iar în 1975 și în Bulgaria.

Coriomeningita limfocitară este determinată de virusul Armstrong. Incubatia este de 7--14 zile. Debutul are aspect gripal, urmat de faza meningiană. În L.C.R., se constată sute pînă la 1000—2000 de elemente/mm^3, mononucleare polimorfe 100%. Proteinorahia este variabilă (30—180 mg%). Vindecarea survine în 7—10 zile, în marea majoritate a cazurilor. Pleiocitoza în L.C.R. se menține mai multe săptămîni, reducîndu-se lent.

10.2.4. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv, suspectat pe *date epidemiologice* (de ex. apariția unei meningite într-o colectivitate, în care sînt cazuri de oreion etc.) și date *clinice,* se confirmă prin *examene de laborator* (examen L.C.R., examene serologice, izolarea virusului).

Lichidul cefalorahidian, de obicei hipertensiv, este clar (cîteva zeci pînă la cîteva sute de elemente pe mm^3) sau opalescent (1 000—2 000 elemente/mm^3). La începutul bolii, o proporție variabilă dintre acestea sînt polimorfonucleare nealterate, dar foarte repede tabloul citologic se modifică și aproape 100% devin mononucleare : limfocite tinere monocitoide, mononucleare atipice și plasmocitoide, ceea ce conferă frotiului din sedimentul L.C.R. un aspect polimorf. Pleiocitoza durează 7—10 zile, uneori mai mult, pînă la 3—4 săptămîni. Constantele biochimice ale L.C.R. sînt puțin modificate în meningitele virale, spre deosebire de meningita tuberculoasă sau alte meningite bacteriene. Glicorahia și clorurahia sînt de regulă normale, iar albuminorahia, în marea majoritate a cazurilor, este normală sau ușor crescută, în mai puțin de 10% din cazuri putînd depăși 100 mg%.

Electroencefalograma (EEG) arată în peste 50% din cazuri, în stadiul acut, activitate lentă crescută și modificări difuze de tip iritativ moderat sau iritativ pronunțat cu potențial convulsivant. Într-un studiu EEG, efectuat de noi, la copii cu meningită seroasă acută, au predominat net aspectele de tip iritativ (75%), față de anomaliile de tip disritmic și activitate lentă crescută (25% din cazuri). Modificările EEG pot persista uneori luni și ani.

Izolarea virusului din L.C.R. are o mare valoare în certificarea etiologiei, în timp ce prezența lui în nazofaringe sau în scaun este mult mai puțin concludentă și poate dovedi, uneori, numai starea de purtător.

Examenele serologice, efectuate în dinamică, cu determinarea titrului de anticorpi în faza acută și în convalescență, sînt necesare pentru precizarea etiologiei, în special cînd virusul se izolează din afara sistemului nervos central.

Actualmente, prin investigații competente virusologice și serologice se poate preciza etiologia în aprox. 80% din meningitele virale acute.

Dintre metodele de laborator, dezvoltate recent, *imunoelectroforeza L.C.R.,* prin relevarea prezenței de IgM și mai ales a creșterii de 4 ori a acestora, contribuie de asemenea la diagnostic.

Diagnosticul diferențial se face cu *alte meningite cu L.C.R. clar :* meningite bacteriene la debut sau modificate de antibiotice, meningita leptospirotică, meningita cu Listeria monocytogenes, meningita bruceloasă, meningita din luesul secundar, meningite fungice, meningite de vecinătate sau reacții meningiene ale unor focare infecțioase juxtameningiene (otomastoidită, etmoidită, epidurită etc.) ale unor procese expansive intracraniene (tumori sau abcese cerebrale etc.). De asemenea, se pot produce mai rar afectări meningiene cu aspect de meningită cu L.C.R. clar în leucemii și reticuloze maligne. În fine, trebuie diferențiate reacțiile meningiene sau *meningitele iritative* produse de agenți fizici (insolație, iradiere, traumatisme) sau difuze alergice (la medicamente, la ser eterolog, la infestația ca paraziți).

Diagnosticul diferențial cel mai important se face cu *meningita tuberculoasă* * (tabelul 10.I.).

10.2.5. **EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, SECHELE, PROGNOSTIC**

În general, meningitele virale se vindecă rapid și complet.

Totuși, se semnalează *persistența unor tulburări* din perioada acută (cefalee, iritabilitate, instabilitate emotivă), și în perioada de convalescență. De asemenea, au devenit mai bine cunoscute actualmente și unele *consecințe îndepărtate,* manifestate prin cefalee persistentă, simptome de hipertensiune intracraniană, tulburări psihice, persistența anomaliilor EEG. Ele sînt corelate cu gravitatea meningitei și cu existența componentei encefalitice.

Într-un procent redus de cazuri, pot rămîne *sechele* neuropsihice grave : arahnoidită, blocaj interventricular, epilepsie, tulburări de comportament, dificultăți mari de încadrare în muncă pentru foștii bolnavi adulți sau în activitatea școlară pentru copii.

Într-un studiu, efectuat de noi, asupra unui număr de 62 de copii cu meningită seroasă acută, prezentați la control după 1 pînă la 5 ani de la externare, 50% au prezentat anomalii EEG (modificări minime de tip iritativ difuz, activate la hiperpnee 17,7% ; anomalii

---

* Meningita tuberculoasă este tratată la cap. 12.3.4.

Tabelul 10.1

Diagnosticul diferențial între meningita seroasă acută de etiologie virală și meningita tuberculoasă*

Meningita seroasă acută virală	*Meningita tuberculoasă**
Debut acut în plină sănătate, precedat uneori de prima fază „gripală" a bolii („boala minoră")	Debut gradat, insidios, mai rar atipic, cu semne neurologice de focar
Stare generală anterioară nealterată (floridă)	Simptome anterioare de impregnare tuberculoasă (oboseală, inapetență, slăbire)
Fără antecedente tuberculoase	Antecedente tuberculoase personale (pleurezie etc.) sau în familie
Fără leziuni tuberculoase (clinic și radiologic)	Poate prezenta concomitent leziuni tuberculoase (granulie, tuberculoză pulmonară, osoasă etc.)
Facies și habitus de infecție acută	Facies de suferință profundă, cu iritabilitate, somnolență
Evoluție acută, scurtă, cu tendință spre regresie rapidă	Evoluție progresivă spre agravare
Fund de ochi normal	Fund de ochi : uneori tuberculi coroidieni
L.C.R. ușor opalescent	L.C.R. clar sau ușor xantocrom
Nu face văl (cel mult depozit de fibrină)	Face văl fibrinos
Pleiocitoză variabilă (zeci sau sute—2 000 de elemente/mm^3)	Pleiocitoză moderată (100—400 elemente/mm^3)
Mononucleare 90—100% (limfocite, monocite atipice, plasmocitoide „aspect polimorf")	Predomină limfocite adulte, mici (aspect monoton) și prezența de polinucleare (10—15%)
Clorurorahia normală sau ușor scăzută	Clorurorahia mult scăzută (500—600 mg%)
Albuminorahia normală sau moderat crescută	Albuminorahia mult crescută
Glicorahia normală sau ușor crescută	Glicorahia scăzută (scade progresiv) pînă la 10 mg%
Fără acidoză metabolică	Acidoză metabolită prin creșterea acidului lactic și a acidului piruvic în L.C.R.
Culturi din L.C.R., nazofaringe și fecale pot pune în evidență virusul implicat	Culturi pe mediul Löwenstein pun în evidență bacilul Koch
Reacții serologice (în dinamică) pozitive pentru o infecție virală	Inoculări pozitive la cobai (după 14 zile, primele simptome și exitus după 4—6 săptămîni)

Adaptat după *Voiculescu M.*—Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București 1981.
* Meningita tuberculoasă este tratată la cap. *12.3.4*

pronunțate de tip iritativ nespecific 14,5%; anomalii din seria comițialității 17,7%).

Prognosticul, în majoritatea cazurilor, este favorabil, obținîndu-se o vindecare completă. Prognosticul îndepărtat poate fi în unele cazuri rezervat, îndeosebi în formele meningoencefalitice, la bolnavii cu antecedente neuropsihice, ca și în cazurile cu proteinorahie crescută și cu risc de blocaj al orificiilor de comunicare între spațiile subarahnoidiene și ventriculare.

10.2.6. TRATAMENT, PROFILAXIE

Nu există un tratament etiotrop. Cel mai frecvent se aplică *tratament simptomatic :* repaus la pat, liniște, antitermice (acid acetilsalicilic, paracetamol). La nevoie, se administrează antiinflamatorii (fenilbutazonă), antiedematoase cerebrale (perfuzii intravenoase cu soluții de manitol, cu glucoză hipertonă, furosemid), toate acestea pentru reducerea hipertensiunii intracraniene. Sedarea bolnavilor cu cefalee intensă, a celor agitați, în special cu trecut convulsivant, se face cu diazepam, fenobarbital.

În cazurile severe, cu pleiocitoză persistentă, albuminorahie crescută și componentă encefalitică, se recomandă *corticoterapie,* pe cale intravenoasă (hemisuccinat de hidrocortizon) sau pe cale orală (prednison), de scurtă durată (5—10 zile), în doze medii, de preferință după trecerea primelor zile de boală (după epuizarea viremiei).

La bolnavii cu vărsături frecvente și persistente, cu semne de deshidratare acută, se impune corectarea tulburărilor hidroelectrolitice pe cale parenterală, conform ionogramei.

Profilaxia meningitelor virale este variată, în funcție de grupurile de virusuri cauzale, prin procedee de imunizare activă, pentru unele din ele. Vaccinarea antipoliomielitică, de exemplu, a făcut ca meningita poliomielitică să devină astăzi cu totul excepțională. Un efect similar se poate aștepta și de la alte imunizări antivirale (vaccinarea antiurliană, antirujeolică), pentru grupele de populație unde se aplică.

10.3. MENINGITA BRUCELOASĂ

Conf. dr. CL. TAINDEL

Meningita bruceloasă face parte din complicațiile brucelozei, împreună cu alte fenomene neurologice, alcătuind *neurobruceloza,* care se manifestă sub formă de meningită, encefalită, mielită sau nevrită. În neurobruceloză, se descriu frecvent reacții meningiene, meningitele propriu-zise fiind rare, survenind uneori tardiv, după ani de la începutul bolii.

Sindromul caracteristic de neurobruceloză este constituit din *meningo-mielo-poliradiculo-nevrită* sau *meningoencefalită.* Alături de paraplegie flască, există atingeri ale nervilor cranieni, în special ale nervilor optic, oculomotor și trigemen.

Lichidul cefalorahidian diferă de la caz la caz, el putînd fi clar sau xantocromic, cu pleiocitoză moderată, alcătuită predominant din limfocite. Glicorahia și clorurorahia sînt scăzute.

Examenele de laborator (vezi cap. *9.4.4.*).

Tratamentul coincide cu tratamentul brucelozei, care se poate face cu *cotrimoxazol*, timp de 21—28 de zile. *Rifampicina* poate fi, de asemenea, utilizată cu efect pozitiv. În formele severe, toxice sau cu stare de şoc endotoxic, alături de antibiotice, se administrează *prednison*, 1—2 mg/kilocorp/zi, timp de 3—5 zile. Se asociază tratament simptomatic, antiinflamator, vitamine, preparate de fier (vezi şi cap. *9.4.5.*).

10.4. MENINGITA LEPTOSPIROTICĂ

Conf. dr. CL. TAINDEL

Meningita leptospirotică reprezintă una din importantele manifestări ale infecţiei leptospirotice la om.

Leptospiroza este o boală infecţioasă acută, determinată de specii din genul *Leptospira*, boală care se poate transmite de la animale la om (vezi cap. *9.5.*).

Sindromul meningian leptospirotic poate face parte din simptomatologia leptospirozelor severe, în general a celor icterohemoragice (meningita de acompaniament) sau poate reprezenta simptomul predominant şi unic al bolii, alcătuind meningita acută leptospirotică, cu aspectul de meningită primitivă.

Lichidul cefalorahidian este clar sau xantocromic şi prezintă pleiocitoză cu cîteva sute de celule, predominînd limfocitele, cu o creştere uşoară a albuminorahiei.

Diagnosticul pozitiv al leptospirozei se bazează pe date epidemiologice (baie în rîuri, în lacuri ; îngrijitori în special de porci, care manipulează produse animale), date clinice şi date de laborator.

Examenele de laborator evidenţiază leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă, V.S.H. mult crescută, sediment urinar patologic, azotemie. Izolarea leptospirei se poate face din sînge, din L.C.R. şi din urină prin cultivarea pe medii cu ser de iepure sau inoculare la cobai. De foarte mare utilitate sînt reacţiile serologice, care se pozitivează după 6—10 zile de boală, titrul crescînd în săptămînile următoare.

Evoluţia este benignă în meningita leptospirotică, dar este severă în leptospiroza icterohemoragică, în care mortalitatea poate fi crescută.

Tratamentul se face cu *penicilină G* (2 000 000—4 000 000 U/zi) sau cu *ampicilină* (4—6 g/zi), timp de 7—10 zile. În cazurile cu icter, ca şi în starea de şoc, se recomandă şi hormoni corticoizi. De asemenea, se recomandă administrarea de vitamine în grupul B, vitamina C şi K, analgezice. În caz de insuficienţă renală acută cu anurie, se impune hemodializa.

10.5. MENINGITE BACTERIENE PURULENTE

Conf. dr. CL. TAINDEL

Meningita purulentă constituie una din problemele cele mai acute şi mai urgente ale patologiei infecţioase, realizînd o morbiditate remarcabilă în întreaga lume. Evoluţia acestor meningite este dramatică, agravîndu-se rapid, lăsînd frecvent sechele grave neuropsihice.

10.5.1. ETIOLOGIE

Meningitele purulente pot fi determinate de o mare varietate de germeni microbieni. Cel mai frecvent, următorii 3 germeni sînt implicați în etiologia meningitelor purulente : *Neisseria meningitidis* (meningococul), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul), *Haemophilus influenzae*. Dar și alți germeni pot produce meningite acute purulente (stafilococul, streptococul, Klebsiella pneumoniae, Salmonella spp., Esch. coli, Enterobacter, piocianicul, Proteus etc.).

Există variații în frecvența cu care intervin acești germeni în etiologia meningitelor, în raport cu regiunea geografică, vîrsta, sezonul etc.

Variații geografice. În Europa, inclusiv în țara noastră, predomină etiologia meningococică și pneumococică a meningitelor. În țările scandinave și în Elveția, meningitele cu Haemophilus influenzae și meningitele cu enterobacterii apar într-un procent mai mare decît la noi. Ca și la noi în țară, există un procent destul de mare de meningite purulente cu etiologia nedeterminată (între 16—35%).

În Africa, predomină trilogia etiologică clasică (meningococ, pneumococ, Haemophilus influenzae).

În S.U.A., în afara meningococului și pneumococului, apare în procent foarte ridicat, la toate vîrstele, și Haemophilus influenzae (17—31%), dominînd în ultimele statistici.

Variații cu vîrsta. După 8 autori, din diverse țări ale lumii, se constată următoarele : la nou-născuți (0—2 luni), predomină (în ordine descrescînd) enterobacteriile (E. coli patogen, Aerobacter, Serratia), pneumococul, Haemophilus influenzae, streptococul, meningococul, stafilococul ; la copii (3 luni—5 ani), ordinea este meningococul, pneumococul, Haemophilus influenzae, enterobacteriile, stafilococul, streptococul.

Etiologia meningitelor purulente studiate în țara noastră. *La copil.* Pe un lot de 516 cazuri, la toate vîrstele copilăriei, în perioada 1974—1978, etiologia a fost dominată de meningococ, pneumococ și Haemophilus influenzae, remarcîndu-se ponderea importantă a implicării bacililor gramnegativi în etiologia meningitelor purulente la nou-născut și la sugari.

Cea mai frecventă etiologie în meningita purulentă la copil este cea meningococică (36,5%, în studiul nostru).

Meningita pneumococică (16,7% în studiul nostru), în majoritatea cazurilor a avut ca punct de plecare infecții respiratorii (pneumonii și bronhopneumonii), sinuzite, otite.

Meningita cu Haemophilus influenzae (8,3% în studiul nostru) a apărut cu o frecvență mai mică decît cea din unele țări din Europa și din America de Nord. A apărut, de asemenea, secundar altor focare infecțioase, respiratorii sau otice.

Meningita stafilococică (3,3%) și cea streptococică (1%) au apărut într-o proporție mult mai redusă. De remarcat, implicarea în etiologie a unui streptococ grup B și a unui streptococ beta-hemolitic.

Meningitele purulente cu bacili gramnegativi (16,7% în statistica noastră) ocupă un loc important, în etiologia acestor meningite. În ordinea descrescîndă a incidenței s-au izolat : salmonele (4,6%), colibacil

Autori	*Anul publ.*	*Locul*	*Grupa de vîrstă*	*Nr. cazuri*	*Frecvența %*			
					Meningococ	Pneumococ	H.influenzae	Stafilococ
Mozziconacci	1960	Franța	Copii	247	40	18	8	—
Weippl	1978	Austria	Toate vîrstele	3 548	41	17	8	—
Schmuziger	1965	Elveția	Toate vîrstele	122	18	37	18	—
Kauhto	1959	Scandinavia	Copii	379	21	20	29	—
Quaade	1962	Scandinavia	—	658	41	20	13	2
Voiculescu M.	1967	România	Adulți	233	29	40	—	4
Bruckner S.	1968	România	0—15 ani	562	26	17	5	3
Negomireanu T.	1978	România	Toate vîrstele	85	21	15	—	1
Taindel Cl.	1980	România	0—15 ani	516	36	17	8	3
Voiculescu M.	1980	România	Adulți	128	24	47	—	7
Geefhuysen	1960	Africa de Sud	Copii	204	24	16	16	—
Carpenter	1961	S.U.A.	—	209	25	30	17	4
Chicoine	1962	Canada	Copii	188	18	17	29	1
Dodge	1965	S.U.A.	Toate vîrstele	207	19	27	25	6
Diverși autori	1978	S.U.A.	Toate vîrstele	4 081	27	11	46	—
Diverși autori	1974	Anglia	Toate vîrstele	1 760	48	15	19	3
Pablo	1977	Elveția	Adulți	71	22	22	1,4	—

*) Au fost introduse de la început în statistică numai meningitele cu germeni izolați.

(3,7%), Klebsiella (2,5%), piocianic (2,1%), enterobacter (1,7%). proteus (1%).

Etiologia meningitei nu a putut fi precizată la 17,4% din cazuri.

Etiologia pe grupe de vîrstă. Repartizarea celor 516 meningite purulente (lotul nostru) pe grupe de vîrstă demonstrează că vîrsta cea mai afectată este primul an de viață (62,4%), după care urmează grupa de vîrstă 1—5 ani (25%), apoi grupa peste 5 ani (12,6%).

La nou-născut (0—30 zile), se remarcă incidența mare a bacililor gramnegativi în etiologie, aceștia reprezentînd 68,4% din totalul meningitelor purulente la această vîrstă. Dintre bacilii gramnegativi a predo-

Tabelul 10.11

în diverse părți ale lumii

a agentului patogen

Streptococ	Klebsiella	Ger. intestinali	Salmonella	Piocianic	Proteus	Colibacil	Acinetobacter	Past. multocida	Clostridium	Listeria	Alți germeni	Germeni neizolați
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	21
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	21
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	18
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	16
1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	20
2	1	—	—	2	2	—	—	—	—	—	1	19
1	1	—	1	1	—	—	0,5	—	—	—	0,5	44
2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	60
1	3	1	5	2	1	4	—	—	—	—	1	18
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	44
1	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	8	11
2	—	1	1	1	—	3	—	—	—	2	—	25
6	—	—	—	2	0,5	3	—	0,5	0,5	0,5	—	10
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	6	5
3,6	0,7	0,4	—	0,4	0,7	5	—	—	—	1	3,2	*
7	—	—	1,4	—	—	6	—	—	—	1,4	18,8	20

minat colibacilul (31,4%), urmat de enterobacter (11,7%), piocinic (9,8%), Klebsiella (7,8%), Salmonella spp. (3,9%), proteus (1,9%).

Această predominanță pare să fie în raport cu faptul că placenta este impermeabilă pentru globulinele, care reprezintă anticorpii antibacili gramnegativi, dar este permeabilă pentru anticorpii anti-meningococ.

Într-un număr foarte mic de cazuri, s-au izolat alți germeni patogeni : pneumococ (7,8%), stafilococ (3,9%), și meningococ (1,9%).

În grupa de vîrstă 1—12 luni, predomină meningococul (25,1%) în etiologia meningitelor purulente, urmînd apoi pneumococul (19,2%) și

H. influenzae (12,9%). Incidenţa bacililor gramnegativi este de 17,2%, mult mai mică decît la nou-născut şi anume : Salmonella spp. (6,6%), Klebsiella (2,9%), piocianic (2,2%). Într-un procent mult mai mic, au fost izolaţi stafilococul (2,2%) şi streptococul (0,7%).

În celelalte 2 grupe de vîrstă, 1—5 ani şi peste 5 ani, meningococul predomină în etiologie (69,7% şi, respectiv, 44,6%), urmat de pneumococ (11,6% şi, respectiv, 23,1%), H. influenzae (4,6%, respectiv 3,1%), stafilococ (4,6% în ambele grupe) şi bacilii gramnegativi (3,1% şi, respectiv, 1,5%).

O proporţie importantă de meningite purulente rămîn cu etiologia neidentificată, fapt remarcat de toţi autorii. Aceasta este datorată mai ales faptului că se începe tratamentul cu antibiotice la domiciliu sau în alt spital, astfel încît culturile din L.C.R. rămîn sterile. Totuşi proporţia meningitelor cu etiologie neidentificată scade în ultimii ani, ceea ce arată că diagnosticul bacteriologic se face mai bine, iar internarea bolnavului se face mai precoce.

Aspecte particulare de etiologie. În ultimul timp, s-au izolat frecvent din L.C.R., *germeni mai rar întîlniţi* pînă acum în etiologia meningitelor purulente.

Astfel, s-au izolat meningococi din grupurile *Y, W138, W135* şi *Y*, grupuri mai rar întîlnite (grupurile *A, B* şi *C*, fiind cei frecvent izolaţi).

De asemenea, s-a descris meningita purulentă cu *Neisseria lactamica*, cu punct de plecare cel mai frecvent otita medie.

Dintre streptococi, s-au izolat din meningite purulente foarte grave, mai ales la sugari şi la nou-născuţi, streptococi din grupurile *B* şi *C*. Se pare că infecţia se produce de la mamă, care poate purta aceşti streptococi în faringe, în vagin sau în lapte.

Alţi agenţi etiologici, izolaţi de curînd din meningite purulente : *Haemophilus influenzae* tip *e*, *Escherichia coli* cu antigen capsular polizaharidic K_1, *Pasteurella ureae*, *Citrobacter diversus*, *Mycoplasma hominis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sporogenes*, *Bacteroides fragilis*.

Meningitele cu germeni multipli, care apar uneori, sînt determinate de două sau mai multe specii microbiene, prezente simultan în L.C.R. Apar mai ales la copil (5—13% din meningite), în special după traumatisme, după intervenţii chirurgicale, mai ales otomastoidiene.

10.5.2. EPIDEMIOLOGIE

Meningita meningococică, denumită şi *meningita cerebrospinală epidemică*, poate provoca epidemii limitate sau foarte răspîndite, prin transmitere interumană a bolii.

În ultimul timp, s-a dovedit că şi *meningita cu Haemophilus influenzae* se poate transmite interuman, ceea ce poate provoca mici focare epidemice.

În mod excepţional, pot să apară mici focare epidemice de meningite cu bacili gramnegativi printre nou-născuţi, în spitale.

Problema contagiozităţii interumane, în cazul meningitelor bacteriene, s-ar pune numai în cele 3 situaţii menţionate mai sus.

Epidemiologia infecției meningococice. Infecția meningococică este răspîndită pe tot globul. Apare cu o incidență mai mare iarna și primăvara. Epidemiile, de obicei, apar în colectivități de copii sau în colectivități militare. Infecții sporadice apar în tot timpul anului. Epidemii cu o morbiditate importantă de infecții meningococice apar în Africa și în America de Nord, mai ales în zona tropicală.

La noi în țară, infecția meningococică apare de obicei sub formă de cazuri sporadice, mai ales în anotimpul rece.

Epidemiologia meningitei cu Haemophilus influenzae. Date științifice recente atestă că și această meningită este contagioasă. Astfel, în Finlanda, în timpul unei epidemii de meningită meningococică, indicele de morbiditate era de 9 cazuri la 100 000 de locuitori. În aceeași perioadă, în aceeași țară, indicele de morbiditate al meningitei cu H. influenzae era de 10 cazuri la 100 000 locuitori.

În perioada de 30 de zile de la debutul unei meningite cu H. influenzae, riscul de infecție la contacții familiali este de 585 ori mai mare decît cel al populației în general. Riscul infecției cu H. influenzae la contacții de casă sub vîrsta de 6 ani este similar riscului infecției meningococice la toți contacții familiali.

La noi în țară, meningita cu H. influenzae este foarte rară, spre deosebire de situația din America de Nord. Cazurile apar sporadic, foarte rar, în tot timpul anului.

Epidemiologia meningitelor cu bacili gramnegativi. Frecvența acestor meningite este maximă la vîrsta nou-născutului, Esch. coli fiind germenul cel mai frecvent incriminat. Cea mai mare parte a acestor infecții apar în mod sporadic. Au fost citate însă și mici izbucniri epidemice de meningite determinate de Esch. coli cu antigen capsular polizaharidic K_1.

10.5.3. PATOGENIE

Lichidul cefalorahidian este separat de restul spațiului extracelular prin *bariera hematomeningiană.* La nivelul plexurilor coroide, existența acestei bariere a fost demonstrată, cu ajutorul microscopului electronic. S-au adus argumente pentru existența acestei bariere și la nivelul capilarelor cerebrale. Bariera funcționează în sensul sînge → L.C.R. și se pare că nu și invers. Permeabilitatea poate fi modificată, în unele circumstanțe, mai ales în inflamații.

Rolul învelișurilor cerebrale și mai ales al leptomeningelui, al L.C.R. și al barierei hematomeningiene este acela de a proteja țesutul cerebral împotriva oricăror modificări ale mediului înconjurător : protecție mecanică (creierul plutește în L.C.R.), protecție chimică (menținerea homeostazei cerebrale, a compoziției constante a mediului intracelular, protejînd neuronii de perturbări ionice și variații bruște de pH), protecție bacteriologică (împiedicarea pătrunderii germenilor).

Lichidul cefalorahidian umple ventriculii cerebrali și spațiul subarahnoidian și este separat anatomic de parenchimul cerebral prin pia mater și ependim, care permit o circulație liberă a lichidelor și chiar a moleculelor mari din L.C.R. în compartimentul extracelular al creierului.

Astfel, se explică compoziția aproape similară a lichidului extracelular cu aceea a L.C.R.

Formarea L.C.R. Aproape în totalitate, L.C.R. este secretat de plexurile coroide, prin intermediul capilarelor lor. Acestea acoperă stratul epitelial cu un ultrafiltrat de plasmă, care servește ca sursă a unei secreții active, determinînd compoziția L.C.R.

Resorbția L.C.R. se face prin granulațiile Pacchioni în sinusul sagital. La acest nivel, nu poate avea loc nici o modificare a compoziției L.C.R., deoarece granulațiile nu sînt decît niște valve, care se deschid, cînd presiunea L.C.R. depășește pe cea a sîngelui venos din sinusul sagital.

Procesul de formare a L.C.R., la nivelul plexurilor coroide și al membranelor piogliale, este în echilibru dinamic cu cel de resorbție leptomeningovasculară. Se asigură un anumit raport cantitativ între substanțele biologice active din sînge și din L.C.R.

Modificarea permeabilității barierei și *pătrunderea germenilor în L.C.R.* se produc numai în anumite condiții : tulpini puternic patogene, cantitate masivă de germeni și invazie cu repetiție, la un organism tarat sau cu rezistență scăzută, din cauza surmenajului, subalimentației, bolilor anergizante, hipo- sau agammaglobulinemiei.

Numeroase teorii au fost elaborate privind o anumită *predispoziție la meningită,* care ar depinde foarte mult de organismul uman. Meningita purulentă apare mai frecvent la prematuri și nou-născuți, la cei cu tulburări sau imperfecțiuni ale sistemului imunitar.

Deficiențele în apărarea antiinfecțioasă au un rol important în apariția și în evoluția meningitelor bacteriene, mai ales în cazurile cu evoluție fatală și a celor cu sechele. Astfel, s-ar explica de ce evoluția meningitelor meningococice este variabilă. Cu toate că meningococul este foarte sensibil la penicilină, există încă o mortalitate de 10% și un procent de sechele. Weippl este de părere că decesele din meningita meningococică nu ar fi eșecuri terapeutice, ci sînt determinate de tulburările în apărarea antiinfecțioasă. Tot Weippl, studiind anticorpii IgM (aglutinine antipertussis) și anticorpii IgG (antitoxina tetanică, testul de transformare limfoblastică, anticorpii antirujeolici, antirubeolici și antiurlieni), a putut dovedi aceasta, printr-o cercetare pe 92 copii cu meningită purulentă, la care a constatat carențe selective în anticorpii împotriva unor antigene bacteriene, la 49 copii, o putere imunitară redusă la 12 și o putere imunitară practic nulă la 26 copii. Din 14 copii, care au rămas cu sechele, 10 aveau deficit imunitar selectiv și 12 nu aveau putere imunitară.

În *meningita purulentă a nou-născutului*, destul de rară, dar foarte gravă, infecția meningiană poate avea 2 surse : la mamă sau în anturaj.

Cînd sursa de infecție este mama, infecția se produce prin 2 moduri :

— infecție generalizată, propagată pe cale transplacentară înainte de naștere (demonstrarea poate fi făcută prin topografia și natura leziunilor din placentă sau din cordon și identificarea germenilor în aceste organe) ;

— infecţie localizată a căilor digestive sau genitale ale mamei, infecţia copilului făcîndu-se prin lichidul amniotic, el însuşi contaminat prin germenii veniţi din colul uterin sau din cavitatea vaginală, ingeraţi sau inhalaţi de făt.

Precocitatea ruperii membranelor şi dificultatea travaliului pot juca un rol favorizant. În aceste cazuri, infecţia copilului este masivă şi precoce, debutul bolii situîndu-se în primele 2 săptămîni. Caracterul masiv al infecţiei şi difuzarea rapidă a germenilor justifică atît multiplicitatea leziunilor viscerale, care întovărăşesc meningita (pot interesa plămînul şi rinichiul), cît şi gravitatea evoluţiei.

Cînd sursa se află în anturajul nou-născutului, infecţia meningelui se face printr-o greşeală de igienă, în cursul primelor îngrijiri sau prin aport de germeni prin lapte sau biberon. În aceste cazuri, meningita are un debut relativ tardiv, infecţia este mai puţin masivă, ceea ce permite un tratament eficace, dacă este aplicat precoce.

Rezistenţa scăzută a prematurului şi incapacitatea de a fabrica el însuşi anticorpi ar fi explicaţia gravităţii particulare a meningitelor la prematuri.

La sugar şi *la copil,* punctul de plecare a infecţiei meningiene este în mod obişnuit rinofaringele sau sîngele circulant. Prin rinofaringe, pătrunde în general meningococul. Nu se cunoaşte precis calea de pătrundere de la rinofaringe la meninge. Se consideră că trecerea germenilor ar avea loc pe cale limfatică ascendentă sau pe calea tecilor neurale, care însoţesc ramurile nervului olfactiv.

Calea sanguină, reprezentînd al doilea mod de pătrundere a germenilor în meninge, aparţine majorităţii germenilor. Meningele prezintă o mare rezistenţă la un aport microbian pe cale sanguină. Astfel, numeroase experienţe (injectarea de germeni intravenos, intraperitoneal, intracarotidian) nu au dus la apariţia unei infecţii meningiene. Ar fi deci necesar un factor favorizant în apariţia meningitei. Anumite afecţiuni, care probabil scad rezistenţa locală, ca de ex., puncţia lombară, făcută cu 30 de minute înaintea unei injecţii intravenoase de germeni patogeni, pot duce la apariţia meningitei. Şi alte mecanisme mai complexe (injecţia intravenoasă de clorură de sodiu hipertonic, compresia jugularei) pot determina apariţia unei meningite, dacă sînt urmate după 30 de minute de o inoculare intravenoasă de germeni patogeni.

Meningitele otogene pot complica otitele medii acute şi cronice. Relaţia de cauzalitate între otită şi meningită nu este obligatorie. Izolarea aceluiaşi germen în puroiul din ureche şi în L.C.R. permite teoretic confirmarea legăturii de cauzalitate. Atunci cînd nu se izolează acelaşi germen, filiaţiunea între otită şi meningită este empirică.

Apariţia meningitei la un bolnav cu otoree purulentă şi fetidă poate duce la incriminarea unui focar otomastoidian. Cînd otita acută evoluează şi se vindecă odată cu meningita, cauza otică poate fi luată de asemenea în considerare. Mecanismul de inoculare a meningelui de la ureche nu este bine cunoscut şi fără îndoială el nu este univoc. Calea hematogenă este posibilă, în cadrul unei septicemii sau unei bacteriemii. Unele venule, care drenează urechea medie şi se varsă în sinusul pietros superior, ar putea fi o cale de intrare a infecţiei către meninge.

O situaţie deosebită o reprezintă *meningitele apărute după intervenţii neurochirurgicale*. Riscul este cu atît mai mare cu cît este vorba de o intervenţie septică, aşa cum se întîmplă în plăgile craniocerebrale sau cînd este necesar să se deschidă cavităţile sinuzale. Dar nici într-o operaţie aseptică nu se pot elimina toate cauzele de infecţie accidentală.

Majoritatea meningitelor bacteriene, mai ales la copil, determină leziuni ale meningelor, dar şi ale *parenchimului cerebral*, demonstrate la necropsii şi, în ultimul timp, şi cu ajutorul tomografiei computerizate. Mecanismul acestor leziuni ale parenchimului cerebral, în cadrul meningitelor purulente, nu este încă complet cunoscut.

Lucrări experimentale variate au arătat rezistenţa marcată a meningelui la infecţie. Cînd însă spaţiul meningian este invadat, infecţia va avea rapid cele mai severe consecinţe, deoarece sînt create local toate condiţiile pentru o evoluţie severă, şi anume :

— meningele formează un spaţiu închis, care nu se poate drena ;

— supuraţia provoacă o exsudaţie şi un edem, care se dezvoltă într-un spaţiu practic inextensibil, ducînd la creşterea presiunii în cutia craniană ;

— proximitatea imediată a ţesutului nervos alterează funcţionalitatea acestuia.

Puţine lucruri sînt ferm stabilite în fiziopatologia meningitelor supurate. Nu se cunosc bine condiţiile de apariţie ale meningitei şi deci nu se poate efectua o prevenire eficientă. Totuşi, în condiţiile actuale, sînt importante depistarea şi tratarea precoce şi corectă a infecţiilor, care constituie mai frecvent puncte de plecare pentru meningita purulentă (angine acute, otite supurate acute şi cronice, sinuzite acute, pneumonii acute).

10.5.4. TABLOU CLINIC

Meningita purulentă la copilul mare. *Debutul* este de obicei brusc. În plină sănătate, copilul prezintă subit o cefalee violentă. În acelaşi timp, apar frisoane, stare de rău general şi vărsături, iar febra urcă la 39° sau 40°. Intensitatea durerii de cap sugerează diagnosticul şi impune o supraveghere minuţioasă. Chiar din primele ore, pot să apară redoarea de ceafă, semnul Kernig şi Brudzinski. Mai rar, debutul este marcat printr-o criză convulsivă, tulburări psihice sau chiar prin comă. Diagnosticul clinic precoce este destul de uşor la copilul mare.

Perioada de stare se instalează în a 2-a sau a 3-a zi de boală. *Cefaleea* este intensă, cel mai des difuză, alteori localizată, mai ales în regiunea frontală sau occipitală. Copilul prezintă *curbatură* generalizată, dureri în membre, artralgii. Deseori, hiperestezia cutanată marcată face copilul ostil oricărui examen. De obicei, vărsăturile nu se mai repetă în perioada de stare. Tulburările vasomotorii constau din alternanţa culorii pielii de la roşu la palid şi prezenţa dungii meningitice.

Bolnavul are o poziţie particulară caracterizată prin opistotonus, cu extensia coloanei vertebrale sau poziţia „în cocoş de puşcă".

Redoarea de ceafă este acum foarte intensă. Semnul Kernig este pozitiv (ridicarea în şezut se face numai cu flexia gambelor pe coapse).

Semnul Brudzinski este de asemenea prezent (flectarea bruscă a capului pe torace produce flectarea membrelor inferioare; fiind întins în pat, flectarea gambei pe coapsă și a coapsei pe bazin produc flectarea celuilalt membru inferior).

Deseori, sînt prezente *semne cerebrale de focar:* disfagie, defect de cîmp vizual, paralizii ale musculaturii externe a globilor oculari, cu strabism, inegalitate pupilară, ptoză palpebrală sau paralizii de membre. O mențiune specială merită atingerea nervului acusticovestibular, care poate duce la surditate. O mare parte dintre cei cu surditate permanentă au avut în antecedente meningită acută purulentă. Aceste semne de focar au fost prezente uneori de la debut sau după 2—3 zile de la debut. Uneori, ele au dispărut repede, alteori ele au persistat o perioadă mai lungă sau au rămas definitive. Apariția precoce a acestor semne poate pune problema asocierii unui proces focal (abces cerebral sau empiem subdural).

Sindromul infecțios este tradus prin *febră* ridicată și puls rapid. *Herpesul,* semn precoce, apare de obicei la comisurile labiale, aripile nasului sau lobulul urechii. Uneori, bolnavul prezintă *purpură,* denotînd o septicemie concomitentă.

La toate acestea, se pot adăuga manifestări ale *focarului infecțios,* care a generat localizarea secundară meningiană (pneumonie, otită, sinuzită, osteită etc.).

Meningita purulentă la nou-născut. Cele mai frecvente semne precoce de *debut* la nou-născut (0—30 zile), din datele noastre, sînt: cianoza tegumentelor și mucoaselor, convulsii, bombarea fontanelei anterioare, febră, hipertonie musculară și agitație psihomotorie.

Alte semne (mai rare): semne meningiene, vărsături, geamăt, plafonarea privirii, somnolență, țipăt encefalitic. Cu cît copilul este mai mic, semnele meningiene sînt mai rar prezente. Apariția lor ușurează diagnosticul, dar absența lor nu infirmă meningita, deoarece lipsesc în peste 70% din meningite.

Existența simultană în debutul unei boli la nou-născut a mai multor semne, dintre cele descrise, poate să sugereze puternic meningita și să impună cercetarea L.C.R., ajutînd la stabilirea precoce a diagnosticului, care la această vîrstă este mult mai dificil decît la copilul mare.

Diagnosticul este și mai probabil dacă, pe lîngă simptomatologia descrisă, apar date privind evoluția patologică a sarcinii și mai ales a nașterii, cum ar fi: nașterea în asfixie albastră sau albă, cu necesitatea reanimării respiratorii, ruperea membranelor mult înaintea nașterii, operație cezariană, traumatism cranian etc. În mod neîndoios, nașterea patologică reprezintă un factor determinant categoric în apariția meningitei purulente la nou-născut.

Meningitele purulente la copilul de 1 lună pînă la 1 an. Simptomatologia prezentată la *debut* este diferită de aceea a nou-născutului. Astfel, la această vîrstă, la debut copilul prezintă: febră, vărsături, semne meningiene, convulsii, agitație, plafonarea ochilor. Bombarea fontanelei anterioare apare în proporție aproape egală ca la nou-născut, dar mai rar apar dispneea și cianoza. Semnele meningiene (redoarea de ceafă, Kernig, Brudzinski), odată cu înaintarea în vîrstă, devin semne frecvente, fapt care uşurează foarte mult diagnosticul.

Sugarul, al cărui sistem nervos începe să se maturizeze, iar celelalte sisteme şi aparate sînt aproape maturizate, reacţionează mai puţin difuz, mai localizat, atît în ceea ce priveşte simptomatologia nervoasă, cît şi celelalte aparate şi sisteme, uşurînd astfel diagnosticul.

La sugar, este mai bine precizată simptomatologia nervoasă şi manifestările aparatului respirator (tuse, dispnee) şi digestiv (vărsături, diaree), ca şi semnele otice, care pot constitui o poartă de intrare pentru agenţii etiologici ai meningitei.

Meningita purulentă la 1—5 ani. La această vîrstă, predomină în *debutul* meningitei purulente : febră, semnele meningiene, vărsăturile trepiedul de diagnostic al meningitei acute la copilul mare, şi cefaleea.

Corelaţii clinico-etiologice. Pentru realizarea unui diagnostic precoce şi corect, trebuie cercetate *focarele septice primare* sau *factorii predispozanţi,* care în anumite cazuri pot determina apariţia unei meningite.

Cele mai importante *focare septice primare* sau *factori predispozanţi* ai meningitelor purulente sînt :

— otita medie acută şi cronică, mai ales în meningitele cu pneumococ sau cu H. influenzae ;

— infecţia respiratorie superioară şi pneumonia, în meningita cu pneumococ sau cu H. influenzae ;

— craniotomia, în meningita cu stafilococ sau cu bacili gramnegativi ;

— traumatismul cefalic acut, în meningita cu pneumococ sau cu H. influenzae ;

— amigdalite, omfalite (mai rar), în meningite cu bacili gramnegativi ; osteomielita, conjunctivita, sinuzita, endocardita acută şi celulita, în meningita stafilococică.

Prezenţa acestor factori predispozanţi trebuie căutată printr-un examen clinic complet atît al copilului, cît şi al mamei, în cazul nou-născuţilor sau al sugarilor.

În afară de faptul că focarele de infecţie descrise sprijină într-o oarecare măsură în diagnosticul de meningită, cunoaşterea acestora poate da şi preţioase date prezumtive despre etiologia meningitei.

10.5.5. MENINGITA CEREBROSPINALĂ EPIDEMICĂ (MENINGOCOCICĂ)

Una din cele mai frecvente meningite bacteriene în lume, ca şi la noi în ţară, meningita meningococică este cea mai frecventă meningită bacteriană a copilăriei.

Etiologie. Meningococul *(Neisseria meningitidis)* este un diplococ gramnegativ, dispus în boabe de cafea, încapsulat, imobil, aerob sau anaerob facultativ, care creşte bine pe medii cu geloză-sînge, geloză-ser, mediul Müller-Hinton sau pe medii la care se adaugă polyanetolsulfonat de sodiu. Este foarte sensibil la variaţii de temperatură şi este repede distrus în mediul exterior. Din această cauză, culturile din

L.C.R., hemoculturile şi culturile din faringe trebuie transportate imediat după efectuare în termostat. Bineînţeles, culturile au şanse de pozitivare cu meningococ, numai dacă se fac înainte de a începe antibioticoterapia.

Poarta de intrare în organism a meningococului este nezofaringele, de unde se poate propaga direct prin tecile neurale, care însoţesc ramurile nervului olfactiv, sau pe calea limfaticelor sau a vaselor sanguine, care trec prin lama cribriformă a etmoidului. Alteori, rezultă o *meningococemie*, urmată de disemnarea meningococilor, care ajung astfel să infecteze şi meningele. Rezultă deci o septicemie meningococică, care în forma cea mai gravă constituie sindromul Waterhouse-Friderichsen.

Meningita meningococică este *răspîndită* pe tot globul. Apare în focare epidemice sau chiar în epidemii mari în zonele tropicale. Epidemii de meningită meningococică apar la intervale de 5—10 ani.

Sursa de infecţie este numai omul: purtători de meningococi, bolnavi cu rinofaringită meningococică şi bolnavi cu meningită meningococică. Există o proporţie de 2—5% de purtători de meningococi într-o populaţie obişnuită; ea creşte în timp de epidemii pînă la 90%.

Transmiterea se face direct, aerogen, prin picăturile provenite de la purtători sau de la bolnavi.

Contagiozitatea este destul de mare, dar virulenţa meningococului, in general slabă şi variabilă, explică numărul redus de îmbolnăviri, în comparaţie cu numărul celor infectaţi.

Receptivitate. Populaţia infantilă este cea mai susceptibilă, la infecţia meningococică, peste jumătate din cazuri apar la copii între 1 şi 10 ani. Sensibilitatea la infecţia meningococică se datoreşte lipsei de anticorpi umorali bactericizi. La naştere, nivelul de anticorpi la copil şi la mamă coincide. Anticorpii copilului scad progresiv pînă la vîrsta de 1 an, apoi încep din nou să crească. Boala apare atunci cînd lipsesc aceşti anticorpi. Infecţia meningococică apare rar în primele luni de viaţă, creşte apoi vertiginos, devenind cauza principală a meningitelor la copil, apoi după vîrsta de 10 ani scade, la adult fiind mai rară.

Meningococemia este rezultatul invadării torentului circulator cu meningococi de la locul iniţial al infecţiei nazofaringiene. Simptomatologia poate fi variabilă. Formele severe de meningococemie sînt caracterizate prin semne de septicemie, endotoxemie, şoc, coagulare diseminată intravasculară, sindrom Waterhouse-Friderichsen. Şocul este similar şocului endotoxinic din septicemiile cu bacili gramnegativi, colapsul vascular dezvoltîndu-se rapid, iar decesul survenind în cîteva ore. Dacă decesul nu se produce rapid, meningococemia duce la însămînţarea meningelui, rezultînd meningita meningococică.

Simptomatologia meningitei meningococice nu diferă de a altor meningite purulente. Semnele nervoase indică atingerea encefalitică, care este confirmată în 15% din cazurile studiate necropsic.

Exantemul apare, de obicei, în infecţia meningococică. Elementele eruptive sînt peteşiale sau purpurice, de la 1 la 15 mm diametru. Este precedat deseori de un raş macular. În infecţiile severe, apar leziuni mari, necrotice, lăsînd după eliminare ulcerații întinse, care necesită aplicarea de grefe după vindecarea infecției.

Sindromul Waterhouse-Friderichsen este o formă particulară de evoluție supraacută. Conceput inițial ca o formă fulgerătoare de septicemie meningococică, prin prăbușirea funcțiilor suprarenale, din cauza leziunilor hemoragice, care apar în această glandă, ulterior a fost considerat ca o manifestare a sindromului de coagulare diseminată intravasculară, o coagulopatie de consum, reflectînd deficiențe importante ale factorilor de coagulare. Această formă particulară este determinată mai ales de meningococ, dar mult mai rar poate fi determinată și de alți germeni. În afară de semnele clinice de gravitate ale formei fulminante, este caracteristic faptul că L.C.R. este aproape clar, conținînd un număr mic de leucocite și un mare număr de germeni, fiind aproape ca o cultură pură a germenului respectiv.

Endocardita, pericardita (seroasă sau purulentă) și *miocardita* sînt manifestări foarte rare ale infecției meningococice.

Prognostic. Meningita meningococică determină cea mai scăzută mortalitate (sub 10%) dintre toate meningitele purulente bacteriene. Prognosticul este foarte sever în sindromul Waterhouse-Friderichsen, cînd moartea se produce foarte rapid.

10.5.6. MENINGITA PNEUMOCOCICĂ

Ca *frecvență*, meningita pneumococică este a 2-a meningită purulentă la copil.

Etiopatogenie. Pneumococul *(Streptococcus pneumoniae)* este un diplococ grampozitiv, lanceolat și încapsulat, prezentînd cîteva particularități patogenice, și anume :

— Unele tulpini posedă o virulență și o toxigenitate deosebită, determinînd leziuni meningoencefalice grave și vasculare generalizate și o siderare a întregului organism, cu inhibarea reacțiilor de apărare (formele hipertoxice).

— Determină o stimulare a producerii abundente de fibrină în spațiile subarahnoidiene, generînd cloazonări și obstruări ale orificiilor de comunicare pînă la închiderea lor, cu evoluție către hidrocefalie internă.

— Persistența pneumococului în unele forme extrameningiene, în special osoase (otomastoidită, etmoidită, sinuzită), favorizează recidivarea procesului meningian.

— S-au semnalat cazuri de meningită pneumococică, la copil, cu tulpini de pneumococ rezistent la penicilină.

Frecvența meningitei pneumococice variază cu vîrsta. Astfel, la nou-născut este a doua ca frecvență (după meningitele cu bacili gramnegativi) ; la sugar și la copil, ocupă locul al 2-lea (după meningita meningococică).

Sînt 3 situații, care au un rol determinant în apariția meningitelor pneumococice :

— existența de focare supurative (pneumonie, otită medie, sinuzită, mastoidită), de la care se poate transmite infecția la nivelul meningelor ;

— defecte structurale, care permit comunicarea spațiului subarahnoidian cu exteriorul (traumatisme craniene cu fracturi de craniu, atingeri ale lamei cribriforme, defecte congenitale ale plăcii cribriforme, fistule la nivelul sinusului dural), ca și introducerea accidentală de bacterii ;

— scăderea capacității de apărare a organismului (talasemie majoră, nefroză, splenectomie, boală cronică a ficatului, care inhibă funcția leucocitelor polinucleare și scade puterea de apărare a organismului).

Tabloul clinic al meningitei pneumococice nu se deosebește de al celorlalte meningite purulente. Aspecte mai deosebite sînt reprezentate de :

— formele hipertoxice, cu evoluție supraacută, cu moarte în 24—48 de ore, în care L.C.R. prezintă un număr foarte redus de elemente celulare (zeci sau cîteva sute), dar conține un număr enorm de pneumococi („cultură pură") ;

— formele recidivante (chiar cu 20—30 de recidive), prin persistența pneumococului în focarele osoase juxtameningiene.

Prognosticul imediat este încă foarte grav.

Complicațiile și *sechelele* sînt asemănătoare cu cele din meningitele purulente, în general, dar cu o frecvență mai mare.

Mortalitatea în meningita pneumococică a rămas foarte mare (în jur de 40%), așa cum era și în urmă cu 15 ani. Este posibil ca una din cauze să fie și apariția pneumococilor rezistenți la penicilină (rifampicina și cloramfenicolul sînt active pe acești pneumococi).

10.5.7. MENINGITA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Meningita cu *H. influenzae* este cea mai frecventă meningită purulentă a copilului în S.U.A. La noi în țară, această etiologie ocupă locul al 3-lea în cadrul meningitelor purulente ale copilului.

H. influenzae este un cocobacil gramnegativ pleiomorf, pentru care numai omul constituie gazda. Germenul se menține în natură prin răspîndirea de la o gazdă la alta.

De obicei, *poarta de intrare* la om este calea respiratorie, prin colonizarea germenului în orofaringe. Factorii necesari, care permit fixarea germenului în nazofaringe și depășirea barierei la acest nivel, pentru a determina alte localizări, nu sînt bine cunoscuți. Cu siguranță, există și o cale directă din nazofaringe prin trompa Eustache spre urechea medie. Frecvența hemoculturilor pozitive la bolnavii cu meningită cu *H. influenzae* demonstrează supoziția că, cel mai frecvent, însămînțarea meningiană se face totuși pe cale sanguină. În cazurile de otită, prinderea mastoidei face posibilă o invazie a meningelui prin contiguitate.

Nou-născutul face rar meningită cu *H. influenzae,* deoarece posedă anticorpi materni. Pe măsură ce aceștia scad, susceptibilitatea copilului crește, ceea ce determină apariția în majoritate a acestei meningite la sugar și la copilul pînă la 5 ani. Spre vîrsta de 5 ani, prevalența anticorpilor atinge nivelul populației adulte, ceea ce explică dispariția ei peste această vîrstă.

Meningita cu *H. influenzae* apare mai frecvent în lunile de iarnă.

Tabloul clinic al meningitei cu *H. influenzae* este acela al unei meningite purulente severe, de multe ori cu debut insidios, deoarece de multe ori lipsesc semnele caracteristice afectării sistemului nervos. O parte din copii sînt aduși în comă, o mare parte fac convulsii și prezintă în general semnele descrise. Bombarea fontanelei anterioare nu lipsește la sugar. Uneori, coexistă otita medie sau pneumonia, infecțiile care au generat meningita.

Evoluția, în general, severă, s-a ameliorat evident în ultimul deceniu. Astfel, mortalitatea a scăzut la aproape 10—15%, datorită existenței unor substanțe antimicrobiene active pe *H. influenzae* (ampicilina, cloramfenicolul), cu o pătrundere bună în spațiul subarahnoidian.

10.5.8. MENINGITA STAFILOCOCICĂ

Meningita stafilococică apare destul de rar, mai ales la copilul mare (3% din meningitele purulente ale copilului).

Etiologie. Stafilococul (*Staphylococcus aureus*), coc grampozitiv, așezat în grămezi, crește bine pe mediile de cultură obișnuite, producînd un pigment auriu, hemoliză și coagulază. Produce infecții cu localizări în diverse organe. Infecțiile sînt în general grave.

Sensibilitatea la antibiotice a stafilococului auriu variază de la tulpină la tulpină și chiar la același bolnav în cursul tratamentului cu antibiotice ; în orice caz, este aproape întotdeauna rezistent la penicilină.

Focarul primitiv, punctul de plecare a stafilococului ajuns în spațiul subarahnoidian, de obicei, este ușor evidențiabil, și anume : infecție cutanată, bronhopneumonie, osteomielită, otită acută, avort septic etc. Deseori, meningita stafilococică este urmarea unor manevre medico-chirurgicale (operații neurochirurgicale etc.). Deficitul de apărare a organismului și deficiențele imunologice (corticoterapie, diabet zaharat, boli maligne etc.) favorizează apariția meningitei stafilococice, în prezența unor focare infecțioase stafilococice.

Tabloul clinic al meningitei stafilococice este în general grav, cu febră mare cu oscilații neregulate de tip septic. La sugar, poate începe cu convulsii, alternînd cu somnolență. Sindromul meningian este în general intens.

Evoluția în general este severă, determinînd o mortalitate destul de mare (23% la copil, în ultima statistică) și complicații variate și frecvente (arahnoidită, abces cerebral etc.). În cazurile internate precoce, evoluția este bună, însă trenantă.

Tratamentul cu antibiotice este îndelungat, pînă la normalizarea L.C.R. și sterilizarea focarului septic primar.

10.5.9. MENINGITELE CU BACILI GRAMNEGATIVI

Numeroase bacterii gramnegative pot determina meningite purulente (Esch. coli, Salmonella spp., Proteus, piocianic, Acinetobacter, Klebsiella, Enterobacter etc.).

Meningitele cu bacili gramnegativi apar mai frecvent la *nou-născut*, lipsit la IgA, care asigură apărarea organismului împotriva infecțiilor cu bacili gramnegativi.

La nou-născut, meningita cu bacili gramnegativi apare în condițiile deosebite (vezi *10.5.3.*) și are particularitățile clinice descrise la subcap. *10.5.4.*, la meningitele purulente. De cele mai multe ori, la nou-născut, au o evoluție severă ; în cazurile cu evoluție favorabilă, tratamentul cu antibiotice trebuie administrat o perioadă lungă. Complicațiile acestor meningite sînt numeroase și grave.

10.5.10. MENINGITA OTOGENĂ

Secundară unei otite de obicei cronică sau (mai rar) acută, meningita otogenă prezintă importanță prin dificultățile în terapie și prin complicațiile grave.

Etiopatogenic, orice germen piogen poate trece din procesul oto-mastoidian în spațiul subarahnoidian (pneumococ, stafilococ, streptococ, H. influenzae etc.), dar trebuie remarcat că uneori se pot izola 2 sau 3 germeni din L.C.R., cu chimiosensibilitate deosebită.

Abcesul cerebral este o complicație rară, care poate să apară într-o meningită otogenă.

Focarul otomastoidian trebuie obligatoriu asanat atît în scop profilactic, cît și curativ.

10.5.11. MENINGITA BACTERIANĂ RECIDIVANTĂ

Cînd, la același bolnav, se constată succesiunea a cel puțin 2 episoade de meningită purulentă, la interval suficient de prelungit, pentru a exclude o recădere, este vorba de o meningită recidivantă, care are următoarele *cauze favorizante :*

— defecte anatomice mari, congenitale sau cîștigate, ale sistemului nervos central sau ale învelișurilor (de obicei, cu otoree sau rinoree de L.C.R.) ;

— focare parameningiene de infecție ;

— răspuns antibacterian și imun necorespunzător.

Numărul de episoade poate ajunge la 20—30 și peste.

Etiologie. În meningita bacteriană recidivantă, pneumococul este implicat cel mai frecvent (peste 90%) și mult mai rar H. influenzae, stafilococul sau meningococul.

Etiologia chirurgicală este cea mai frecventă (90%), în care sînt incluse : traumatisme craniene, cauze O.R.L., malformații congenitale și tumori cerebrale. Etiologia medicală cuprinde hipo- și agammaglobulinemia.

Traumatismele craniene, care determină cel mai frecvent meningite purulente recidivante, sînt: fracturile etajului anterior, cu rinoree persistentă sau intermitentă, și fractura stîncii temporale, cu otoree cerebrospinală și uneori cu paralizie facială periferică.

10.5.12. COMPLICAȚII ȘI SECHELE

Complicațiile meningitei purulente sînt foarte grave, avînd în vedere apropierea atît de strînsă dintre procesul supurativ al meningelor și structura fină și de importanță vitală a nevraxului. Dacă se realizează o meningoencefalită, complicațiile sînt mai frecvente și mai severe, ducînd uneori la importante sechele neurologice și psihice.

Complicații neurologice ale perioadei acute. Meningita nu se vindecă în intervalul obișnuit, dacă survine o complicație.

Persistența sau *reluarea infecției meningiene* survin cînd tratamentul este inadecvat (antibiotice inactive, doze insuficiente, durata prea scurtă) sau cînd se produce o suprainfecție cu ocazia efectuării puncției lombare. Aceasta se poate rezolva prin instituirea unui tratament corespunzător.

Accidente evolutive mecanice pot, de asemenea, surveni în evoluția meningitei supurate.

Cloazonarea meningiană apare foarte rar, determinată de formarea unor depozite de fibrină, care blochează comunicația între diferitele părți ale spațiilor subarahnoidiene. În acest caz, persistă starea infecțioasă și hipertensiunea intracraniană, ceea ce impune trepanația sau puncția ventriculară. Într-o cloazonare, L.C.R. este clar sau xantocromic și steril, contrastînd cu persistența febrei și a semnelor clinice de meningită. Proba Queckenstedt-Stookey este pozitivă. La sugar, cloazonările apar mai frecvent, extinderea infecției la ventricul traducîndu-se prin semne de piocefalie: contracturi musculare, stare de torpoare sau de comă, crize de agitație, semne de hipertensiune intracraniană (vomismente, stază papilară, distensia suturilor). Infecția ventriculară poate determina o hidrocefalie evolutivă prin ependimită ventriculară seroasă cronică, cu toată sterilizarea lichidelor intracraniene.

Revărsatul subdural hemoragic intracranian, constituit în evoluția meningitei supurate, atinge unghiul extern al fontanelei, imediat sub dura. Revărsatul subdural poate fi suspectat, cînd la un sugar între a 10-a și a 12-a zi de evoluție, aparent în curs de vindecare, survin vomismente, crize convulsive, redoare de ceafă, hipertensiunea fontanelei anterioare și semne neurologice de focar. Reluarea febrei este un semn constant. Confirmarea diagnosticului se face prin puncție subdurală. Acul se introduce prin unghiul extern al fontanelei și, după traversarea durei mater, se scoate un lichid sanguinolent, serosanguinolent, xantocromic, uneori clar cu reflexe verzui. De cele mai multe ori, acest lichid este steril, dar uneori conține germeni.

Evoluția acestei complicații este gravă, cu apariția sau extinderea paraliziilor, torpoare progresivă crescîndă, creșterea perimetrului cranian, comă terminală sau suprainfecție. Vindecarea spontană este posibil în 2 sau în 3 luni, dar persistența membranelor neoformate ale revărsatului împiedică dezvoltarea cerebrală și determină sechele : paralizii, hipertonie, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, atrofie optică, hidrocefalie. Tratamentul actual nu pune la adăpost de recidive și de sechele psihomotorii.

Supurațiile intracraniene (ventriculară, subarahnoidiană, subdurală) sînt anunțate de reluarea semnelor infecțioase, cu absența semnelor meningiene, cu hipertensiune intracraniană și distensie progresivă a craniului. Ventriculita impune puncția ventriculară, cu introducerea de antibiotice local sau chiar spălătură ventriculară. Abcesul cerebral, suspectat pe semne clinice de localizare și pe EEG, este evidențiat prin arteriografie carotidiană sau ventriculografie, eventual prin tomografie computerizată. Tratamentul indicat este ablația în masă.

Meningita bazilară este o lamă purulentă pe fața anterioară a trunchiului cerebral și sub planșeul ventriculului al III-lea, care se complică rapid cu tromboza arterelor spațiului perforat posterior. Tratamentul medical sau chiar cel chirurgical este de obicei ineficient.

Meningita purulentă cașectizantă apare în meningitele tratate tardiv sau insuficient ; se constituie fie la început, fie după o ameliorare pasageră. Se caracterizează printr-o evoluție simultană a unor tulburări motorii (opistotonus, retracția membrelor), tulburări psihice (obnubilare). Evoluția este lungă și, de obicei, fatală.

Complicații neurologice tardive. În cazul acestor complicații, L.C.R. este normal, totuși bolnavul este inapetent, obosit, febril, face crize de epilepsie, prezintă tulburări de motilitate sau senzoriale.

Empiemul subdural poate fi diagnosticat prin EEG și prin arteriografie carotidiană. Tratamentul constă în spălătură subdurală, cu aplicarea de antibiotice local, antibiotice pe cale generală și corticoterapie masivă.

Convulsiile, care se repetă, reprezintă o complicație frecventă, favorizată de tratamentul intrarahidian.

Paraliziile, care pot să apară (nervi cranieni, mai des perechile a III-a, a VI-a, a VII : hemiplegii, paraplegii), de obicei regresează, dar pot fi și definitive.

Atingerile senzoriale, mai frecvente, sînt : tulburările de auz, surditate prin meningonevrită sau labirintică și tulburările oculare cu nevrită, papilită bilaterală cu atrofie optică și cecitate.

Hidrocefalia se caracterizează prin acumularea sub tensiune a L.C.R., în spațiile în care se găsește în mod normal și care suferă o distensie activă. Este produsă de cauze variate, dar mai ales de meningitele purulente. La sugar, se constată o creștere a volumului craniului, cu circulație colaterală, asociată cu manifestări nervoase. Măsurarea periodică a perimetrului cranian este criteriul obiectiv în stabilirea diagnosticului. Craniul devine globulos, lărgit în toate diametrele, regiunea frontală și parietală proemină. Oasele craniului sînt subțiri, dehiscente, fontanelele sînt deschise și sub tensiune. La percuția craniului, se obține un timpanism net („zgomot de dovleac"). Fața pare mică, în raport cu volumul craniului, marginile orbitale sînt șterse, din cauza bombării frunții, globii oculari sînt împinși înainte și în jos. În felul acesta, partea inferioară a irisului este ascunsă de pleoapa inferioară, rămînînd o mare parte de sclerotică liberă. Se compară acest aspect cu „apusul soarelui la orizont".

Manifestările nervoase sînt caracterizate prin tulburări motorii, tulburări oculare şi tulburări psihice. Dezvoltarea psihică este lentă. Se produce o diminuare a proceselor de gîndire, o scădere a activităţii afective, apatie, automatism şi excitabilitate crescută.

Tratamentul paleativ constă din puncţii lombare şi ventriculare, repetate la 3—6 săptămîni. Se mai administrează diuretice şi soluţii hipertonice de glucoză.

Tratamentul chirurgical, singurul care uneori poate soluţiona problema, se aplică diferenţiat, după forma clinică a hidrocefaliei şi după locul obstacolului. Devierea L.C.R. prin drenaj ventricular se face prin anastomoze în ţesutul celular, în muşchiul temporal, în sistemul venos jugular sau spre cavităţile mastoidiene.

Prognosticul hidrocefaliei este sever.

Sechele neurologice şi psihice tardive. Meningita purulentă determină cele mai multe defecte neuropsihice, observate drept complicaţii ale bolilor infecţioase. Incidenţa sechelelor neurologice la supravieţuitori este, după variaţi autori, de 5—20% din cazuri. Incidenţa sechelelor este mai mare la copii şi cea mai mare la nou-născuţi.

Cele mai importante sechele definitive sînt următoarele :

— cecitatea şi surditatea ;

— manifestările de atingere a trunchiului cerebral, cu întîrziere psihomotorie, tulburări de salivaţie şi deglutiţie, ţipăt, scrîşnit din dinţi, incontinenţă sfincteriană ;

— hidrocefalia ;

— epilepsia locală sau generalizată ;

— tulburările psihice, tulburările de comportament, instabilitatea, neatenţia, inconstanţa în joc şi prietenie, asociabilitatea.

Alte complicaţii :

— *Artrita* prinde de obicei articulaţiile mari. Apare frecvent, mai ales în meningita meningococică.

— *Pericardita* şi *endocardita* pot să apară, observate necropsic, mai ales în meningita meningococică. Uneori, se manifestă clinic şi radiologic şi se ameliorează sub tratament cu antibiotice si cu hormoni croticoizi.

— *Miocardita* poate fi de la benignă pînă la cea mai severă, cu exitus.

— *Infecţia conjunctivală* poate însoţi meningita. Panoftalmia, poate determina orbirea, mai ales în meningitele cu pneumococ şi H. influenzae.

10.5.13. DIAGNOSTIC

10.5.13.1. STUDIUL LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Rolul determinant în diagnosticul unei meningite bacteriene îl are studiul L.C.R. Efectuarea puncţiei lombare şi analiza complexă a L.C.R. poate asigura diagnosticul etiologic, într-o mare proporţie de cazuri.

Important este ca studiul L.C.R. să fie efectuat cît mai aproape de începutul bolii și, pe cît posibil, înaintea administrării de antibiotice.

Examenul bacteriologic al L.C.R. Existența și progresele permanente ale antibioticoterapiei fac astăzi indispensabil diagnosticul etiologic. În scopul obținerii unui diagnostic etiologic, nu trebuie niciodată uitat că aplicarea antibioticoterapiei oarbe („de încercare") este o eroare, după care examenele biologice riscă să fie falsificate, L.C.R. putînd rămîne puriform, dar aseptic.

Recoltarea L.C.R. trebuie făcută în condiții de asepsie perfectă.

Examenul frotiului din sedimentul L.C.R., de foarte multe ori, poate aduce informații etiologice prețioase. Nu este permis a declara o meningită cu etiologie necunoscută, fără o competentă examinare a frotiului din sediment. Dat fiind aspectul morfologic caracteristic al multor bacterii și fungi, examenul frotiului din sedimentul L.C.R. permite o orientare importantă către diagnosticul etiologic, uneori chiar de specie microbiană.

Colorația fluorescentă a frotiului din sedimentul L.C.R. cu acridin-oranj colorează nucleul celulelor în verde, citoplasma în roz-oranj și microorganismele în roșu-oranj strălucitor, contrastînd cu globulele roșii, care nu sînt fluorescente. Metoda nu permite identificarea morfologică, dar confirmă existența unui agent infecțios în L.C.R.

Examenul direct prin imunofluorescență permite, într-o a doua etapă, identificarea rapidă antigenică a bacteriilor existente. Utilizarea metodei este încă limitată.

Inocularea la animal a sedimentului din L.C.R. centrifugat este o metodă complementară pentru izolarea unor bacterii și fungi. Inocularea concomitentă intraperitoneal la cîte 2—3 cobai (cîte 1 ml) și șoareci (cîte 0,5 ml) lărgește considerabil posibilitățile de izolare a germenilor. În multe cazuri (pneumococ, bacteridia cărbunoasă, H. influenzae), peritoneul este o cale mai sensibilă pentru izolare, decît mediile artificiale, mai ales cînd L.C.R. s-a recoltat tardiv. Pentru tuberculoză și leptospiroză se recomandă inocularea intraperitoneală cu cîte 4—5 ml de L.C.R. la minimum 2 cobai albi.

Cultura L.C.R. trebuie efectuată în condiții bune și pe medii adecvate. Într-o cercetare a noastră recentă, germenul a reușit să fie cultivat numai în 62,6% din cazuri, iar în 37,4%, diagnosticul a fost stabilit numai prin frotiu, sprijinit și de culturi din alte produse patologice.

Ceea ce face să persiste un procent important de meningite purulente cu culturi negative sau chiar și frotiuri negative este în primul rînd începerea tratamentului cu antibiotice la domiciliu sau în alt spital, pentru o altă infecție (pulmonară, otică sau digestivă intercurentă), care de fapt constituie poate focarul primitiv de infecție pentru meninge. Aplicarea tratamentului cu antibiotice în aceste condiții, de obicei insuficient, determină ca fenomenele clinice să fie mai puțin evidente, ca diagnosticul clinic să fie pus mai tîrziu și ca diagnosticul etiologic precis să nu mai poată fi stabilit. Antibioticele, chiar în cantitate moderată sau mică, pătrund în spațiul subarahnoidian, diminuă numărul de germeni, fac ca infecția meningelui să evolueze subacut, iar germenii nu mai pot fi observați pe frotiu și nici izolați în culturi. Aceasta se întîmplă, de obicei, cu germenii mai sensibili la antibiotice, ca : meningococul, pneumococul, H. influenzae etc. În privința germenilor mai rezistenți la antibiotice (colibacil, salmonele, proteu, piocianic, stafilococ etc.), aceștia nu dispar atît de ușor sub acțiunea antibioticelor, persistă mai îndelungat în L.C.R. și, de obicei, pot fi izolați prin culturi și evidențiați pe frotiurile din L.C.R.

Un alt factor, care poate interveni negativ în diagnosticul bacteriologic, este efectuarea în condiții necorespunzătoare a transportului L.C.R. sau a mediilor însămînțate cu L.C.R. la laborator. Este cunoscută rezistența slabă la temperaturi neprielnice a unor germeni, care determină frecvent meningite. În unele cazuri, germenii nu se dezvoltă pe culturile L.C.R., nu pentru că au dispărut din L.C.R., dar pentru că pierd capacitatea de a se dezvolta într-un mediu de cultură.

Decelarea antigenelor bacteriene solubile în L.C.R. În multe meningite purulente, germenii nu pot fi izolați și identificați, mai ales din cauza administrării de antibiotice înainte de efectuarea culturii, motiv pentru care un procent remarcabil de meningite purulente rămîn etichetate ca meningite purulente cu germen neidentificat.

În aceste cazuri, etiologia meningitei poate fi uneori precizată printr-o metodă complementară de diagnostic imunologic, contraimunelectroforeza (CIE), care poate decela în L.C.R. antigenele specifice agenților cauzali.

Tehnică răspîndită în diverse domenii de cercetare (bacteriologie, virusologie, parazitologie), CIE s-a dovedit a fi o metodă rapidă ($^1/_2$—1 oră) și specifică în diagnosticul meningitelor cu meningococ, cu pneumococ și cu H. influenzae. A fost aplicată pentru prima dată în 1971 de către Edwards în meningita meningococică.

Într-o lucrare recentă, State Doina și colab. conchid că metoda este rapidă (30 minute), ușor de efectuat, sensibilă și specifică. Nici un rezultat fals pozitiv nu a fost obținut la bolnavii cu meningită de altă etiologie (virală, tuberculoasă sau cu bacili gramnegativi).

Metoda dă rezultate și în cazurile de meningite parțial tratate cu antibiotice.

Examenul citologic al L.C.R. este foarte important. Numărul de elemente (leucocite) din L.C.R., în meningitele purulente, variază de la cîteva sute la cîteva zeci de mii pe mm^3.

Într-o cercetare personală, pe 200 de cazuri de meningite purulente la copil, numărul de elemente în L.C.R. a variat astfel :

— pînă la 500 de elemente/mm^3, în 19% din cazuri ;
— 500—2 000 de elemente/mm^3, în 27% din cazuri ;
— 2 000—10 000 elemente/mm^3, în 41% din cazuri ;
— peste 10 000 de elemente/mm^3, în 13% din cazuri.

Numărul de elemente inițial a fost uneori puțin demonstrativ pentru o meningită purulentă, în 46% din cazuri fiind inițial sub 2 000 de elemente/mm^3. Numărul mai mic de elemente în debutul unei meningite purulente se poate explica prin mai multe cauze, și anume : poate fi o meningită într-un stadiu foarte precoce, încît nu a existat timpul necesar creșterii numărului de celule ; poate fi o lipsă de reactivitate a organismului, care se corectează după introducerea antibioticelor, cînd numărul de elemente din L.C.R. poate crește.

Numărul mic de elemente în L.C.R. inițial ar putea îngreuia diagnosticul etiologic, mai ales că există meningite virale, cu un număr destul de mare de elemente. În aceste cazuri, formula leucocitară a L.C.R. poate fi un argument hotărîtor pentru precizarea etilogiei. Cunoașterea formulei leucocitare, coroborate și cu alte date, mai ales cînd cultura este negativă, reprezintă un sprijin substanțial în diagnosticul etiologic.

În meningitele bacteriene acute, toate celulele numărate în L.C.R. sînt polinucleare, multe dintre ele sau toate fiind alterate. În cursul antibioticoterapiei, cînd evoluția este favorabilă, paralel cu scăderea numărului global de elemente, crește proporția de mononucleare pînă la 100%, scăzînd, în același timp, proporția de polinucleare. În lucrări personale, am arătat încă din 1958 că cercetarea evoluției formulei L.C.R. pare a da date mai importante, decît studiul numărului global de elemente atît în aprecierea etiologiei, cît și a eficienței tratamentului cu antibiotice. Rapiditatea scăderii numărului global de elemente este în funcție de numărul lor inițial, în timp ce evoluția formulei celulare este în funcție de etiologia și de răspunsul la antibioticoterapie. Momentul apariției mononuclearelor, ca și cel al dispariției polinuclearelor din L.C.R., sînt diferite, în raport cu germenul care determină meningita.

În meningita meningococică tratată, scăderea numărului global de elemente și înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare se fac la scurt timp după instituirea tratamentului. După 48 de ore de tratament, în afară de scăderea numărului global de elemente, apare un număr important de mononucleare (pînă la 50%). După 3 zile de tratament, mononuclearele pot atinge 100%.

În meningita stafilococică tratată, scăderea numărului global de elemente, ca și inversiunea formulei leucocitare, se fac într-un ritm mai lent și mai variat. După 8—10 zile de tratament, persistă încă o proporție limitată de polinucleare (25—45%).

În meningita cu H. influenzae tratată, inversiunea formulei leucocitare, cu predominanța mononuclearelor, apare în general către a 5-a zi de tratament.

Studiul paralel al formulei celulare cu cel al numărului total de elemente în L.C.R. prezintă importanță și mai mare în meningitele cu germeni neidentificați, care reprezintă o proporție remarcabilă din totalul meningitelor purulente. Cercetarea evoluției formulei leucocitare în aceste cazuri poate da indicații prețioase în interpretarea eficacității tratamentului aplicat.

Cunoașterea evoluției formulei leucocitare a L.C.R. ajută și la diferențierea meningitelor purulente, la care tratamentul s-a început (deci modificate de antibiotice), de unele meningite virale, în care pot să apară — mai ales la început — un procent de polinucleare intacte, care sînt însă repede înlocuite cu mononucleare.

În imensa majoritate a meningitelor purulente, există o proporție mare de polinucleare (peste 50%), ceea ce întărește ideea că în debutul meningitelor purulente, formula leucocitară a L.C.R. cu proporție crescută de polinucleare este caracteristică și constituie un sprijin mare pentru diagnosticul etiologic. Această proporție mare de polinucleare a fost prezentă chiar la un număr mic de leucocite și, în acest caz, studiul citologic s-a dovedit de o şi mai mare utilitate în stabilirea diagnosticului etiologic.

Dificultatea diagnosticului etiologc, în cadrul studiului L.C.R., apare în 2 situaţii :

— Cînd L.C.R. conţine un număr mic de elemente, cu aspect aproape clar (stadiul precoce al meningitelor purulente), diagnosticul diferenţial se face mai ales cu meningita tuberculoasă şi cu meningita virală. Prezenţa polinuclearelor, alterate în majoritate, pledează puternic pentru meningita purulentă, întrucît în meningita tuberculoasă predomină limfocitele (70—80%), iar în meningita virală sînt numai limfocite polimorfe (uneori, la început şi în meningitele virale se poate constata un procent de polinucleare, dar acestea sînt rapid înlocuite de limfomononucleare).

— Cînd L.C.R. conţine un număr de cîteva mii de elemente/mm^3 diagnosticul diferenţial se face cu meningita virală, cu enterovirusuri (Coxsackie şi mai ales ECHO), care uneori poate prezenta în L.C.R. un număr de 2 000—3 000/mm^3, cu predominanţa iniţială de polinucleare, care sînt însă repede înlocuite de mononucleare. În meningitele purulente, sînt numai polinucleare alterate.

Tratamentul antibiotic, început chiar cu puţine ore înaintea examenului L.C.R., influenţează formula leucocitară a L.C.R. În consecinţă, în aprecierea unei asemenea formule, se vor face investigaţiile necesare pentru a se preciza dacă bolnavul a primit sau nu un tratament antibiotic. În cazul afirmativ, formula leucoictară poate fi modificată, în sensul scăderii procentului de polinucleare şi apariţiei unui număr oarecare de mononucleare. În acest sens, diagnosticul de meningită purulentă bacteriană poate fi menţinut, mai ales dacă o parte din polinucleare sînt alterate, adică prezintă nuclei fragmentaţi, vacuole în protoplasmă sau sînt dezagregate.

De cele mai multe ori, examenul corect al formulei celulare a L.C.R. poate aduce date preţioase în orientarea către o meningită bacteriană, virală sau tuberculoasă, mai ales în acele cazuri, cînd examenul bacteriologic nu aduce precizările necesare.

Studiul biochimic al L.C.R. (vezi tabelul *10.III*). Observaţiile din ultimii ani acordă din ce în ce mai mare importanţă datelor biochimice din L.C.R., pentru orientarea diagnosticului etiologic al meningitelor acute.

Într-un studiu personal, am constatat că în meningita purulentă şi în meningita tuberculoasă există o acidoză în L.C.R., spre deosebire de meningitele virale, care au prezentat în L.C.R. valori normale ale pH-ului. Această acidoză metabolică este determinată de creşterea cantităţii de acid lactic şi de acid piruvic în L.C.R.

Scăderea glucozei şi creşterea acidului lactic şi a acidului piruvic în L.C.R. sînt rezultatul metabolismului bacterian, care în procesul de dezvoltare necesită glucoză, din metabolismul căreia rezultă acid lactic şi acid piruvic.

Glicorahia este scăzută în meningitele purulente şi în meningitele tuberculoase şi prezintă valori normale în meningitele virale.

Acidul lactic în L.C.R. prezintă valori crescute (3—6 mEq/l sau chiar 7—12 mEq/l) şi valori normale în meningitele virale. În meningita tuberculoasă, acidul lactic este crescut, dar nu aşa de mult ca în meningitele purulente, deoarece dezvoltarea şi metabolismul bacilului Koch sînt mai lente decît ale bacteriilor piogene.

Ţesutul cerebral produce şi el acid lactic, mai ales din cauza anemiei creierului. Oxigenarea cerebrală incompletă se manifestă prin producerea crescută de acid lactic.

Dozarea acidului lactic în L.C.R. este importantă :

— pentru evaluarea evoluţiei unei meningite purulente, prezenţa unei cantităţi mari de acid lactic indicînd un prognostic sever ;

— în diagnosticul diferenţial al meningitelor bacteriene cu meningitele cu lichid clar virale (Bland).

Acidul piruvic în L.C.R. prezintă valori crescute (0,15—0,35 mEq/l) sau foarte crescute (0,36—0,50 mEq/l), în meningitele purulente. De asemenea, şi meningitele tuberculoase au prezentat valori crescute ale acidului piruvic în L.C.R., în timp ce meningitele virale prezintă valori normale.

Studiul paralel al glucozei, al acidului lactic şi al acidului piruvic în L.C.R. poate fi de o mare utilitate în precizarea diagnosticului etiologic, în perioada iniţială a meningitelor, mai ales în 3 eventualităţi :

— în faza inţială a meningitelor purulente, cu număr mic de elemente în L.C.R. şi cînd aspectul citobacteriologic nu este caracteristic ;

— în meningitele virale, cu număr mare de elemente în L.C.R., cînd în faza iniţială există un procent mare de polinucleare şi cînd apare necesitatea unui diagnostic diferenţial cu meningita purulentă ;

— în meningita tuberculoasă, la început, cînd aspectul citologic şi bacteriologic nu reuşesc să o deosebească de o meningită virală.

Clorurorahia. Aproape 2/3 din cazurile de meningită purulentă prezintă valori uşor crescute ale clorurorahiei ; restul de 1/3 au prezentat valori normale. Meningitele tuberculoase prezintă toate valori foarte scăzute (sub 600 mg%) ale clorurorahiei, iar meningitele virale prezintă valori normale.

Albuminorahia este constant crescută, în meningitele purulente, pînă la 100 mg%, uneori peste 100 mg%. Este crescută sau foarte crescută şi în meningitele tuberculoase ; în meningitele virale, prezintă valori uşor crescute, care revin rapid la normal.

În meningitele purulente şi în meningitele tuberculoase se realizează la L.C.R. un tablou biochimic caracteristic : acidoză metabolică, scăderea pH-ului, scăderea glucozei, creşterea acidului lactic. Deoarece aceste modificări nu apar în meningitele virale, ele pot servi drept criterii de diagnostic etiologic precoce.

10.5.13.2. STUDIUL ALTOR PRODUSE PATOLOGICE

Hemocultura poate da uneori date înşelătoare, fie pentru că bolnavul a primit antibiotice anterior, fie pentru că nu există o stare septicemică propriu-zisă. Unii autori au reuşit să identifice prin hemocultură germeni identici cu cei din L.C.R. în aproape 50% din cazuri.

Tabelul 10. III

Valorile biochimice normale în sînge și în L.C.R.

	Sînge	*L.C.R.*		
		Nou-născut	*Sugar*	*Copil mare Adult*
Glucoză (mg %)	90—120	20—40	40—60	50—75
Proteine (mg %)	4 500-–5 800	100—120	15—45	
Cloruri (mg %)			700	
pH	7,39—7,41		7,29—7,33	
Exces baze	+2		+2	
pCO$_2$ (mm Hg)	33—37		46—50	
Na (mEq/l)	139—145		117—143	
K (mEq/l)	4,6—5,1		2,8—4,5	
Cl (mEq/l)	95—110		111—128	
Acid lactic (mEq/l)	0,88—1,66		0,99—2,88	
Acid piruvic (mEq/l)	0,068—0,22		0,087—0,143	
Acid ascorbic (mg %)	0,70—1,20		1,5—3,60	

Într-o lucrare personală, la 75 de meningite purulente cu germeni izolaţi şi identificaţi, am obţinut hemoculturi pozitive cu germeni identici cu cei izolaţi din L.C.R. numai în 22,6% din cazuri.

Valoarea hemoculturii în diagnosticul meningitelor purulente variază în raport cu etiologia. Am constatat că, în meningitele cu meningococ sau cu pneumococ, proporția de hemoculturi pozitive a fost mică. În schimb, hemoculturile au fost mult mai frecvent pozitive în cazul meningitelor cu bacili gramnegativi și în meningitele stafilococice, unde proporția de hemoculturi pozitive se apropie de 50%. Frecvența mult mai mare a izolării bacililor gramnegativi și a stafilococului prin hemoculturi se datorește faptului că, în meningitele cu această etiologie, localizarea meningiană apare în cursul unei septicemii constituite, care are și alte localizări. În cazul meningitei meningococice și pneumococice, bacteriemia este inconstantă și foarte trecătoare și, în plus, meningococii sînt foarte sensibili la antibioticele uzuale și dispar repede din circulație, după începerea tratamentului.

10.5.13.3. EXPLORĂRI PARACLINICE

Tomografia computerizată permite clinicianului să efectueze o „autopsie a creierului în timpul vieții". Actualmente, reprezintă cea mai avansată tehnică de diagnostic neurologic și cu cea mai mare acuratețe de diagnostic în acest domeniu. Rezultatele negative sînt numai de 2%, iar cele fals pozitive de numai 3%.

Deoarece printre complicațiile meningitelor bacteriene acute există și entități potențial tratabile (edem cerebral, hidrocefalie, colecție subdurală, empiem subdural), este deosebit de importantă realizarea unui diagnostic corect al acestora prin tomografia computerizată.

Tomografia computerizată este indicată în următoarele situaţii :

— hipertensiunea intracraniană, cu cefalee, vărsături, edem papilar ;

— creşterea rapidă a diametrului cranian ;

— semne de focar neurologic progresiv (hemipareze, paralizii localizate) ;

— comă de cauză necunoscută ;

— suspiciunea de hemoragie intracraniană la nou-născut.

Folosirea tomografiei computerizate, în meningita purulentă la copil, a relevat date deosebit de utile, în privinţa diagnosticului şi tratamentului, ştiindu-se că meningita bacteriană nu este numai o inflamaţie, ci că aceasta generează o serie de leziuni în parenchimul cerebral. De asemenea, a fost folosită, cînd evoluţia clinică a solicitat-o : apariţia de convulsii sau de hemipareză, persistenţa fontanelei bombate, febra prelungită, alterări ale statusului mental (Stovring).

S-au efectuat tomografii computerizate o dată sau de mai multe ori la 21 de copii, decelîndu-se cu această ocazie : colecţie subdurală, edem cerebral, ependimită, necroză corticală focală, dilatare moderată sau marcată ventriculară. În general, starea clinică a coincis cu datele furnizate de tomografia computerizată.

Cunoaşterea la timp a datelor precise, puse la dispoziţie de tomografia computerizată, dă posibilitatea tratării la timp a acestor complicaţii ale meningitelor purulente şi evitarea într-o bună măsură a sechelelor neuropsihice.

Electroencefalograma (EEG) în meningoencefalite este de mare importanţă, deoarece obiectivează alteraţiile lezionale cerebrale, permiţînd să se stabilească rapid şi cu suficientă exactitate evoluţia şi caracterul iritativ al proceselor patologice.

Trebuie precizat că perturbaţiile electrice difuze sau localizate, pe care EEG le relevă în diferite stadii ale afecţiunii meningoencefalitice, au o deosebită importanţă atît pentru determinarea topografică a leziunilor cerebrale, cît şi pentru precizarea intensităţii acestora.

În perioada de debut şi de stare a meningitelor purulente, EEG prezintă alterări grave ale traseelor electrice, elementul cel mai constant fiind activitatea lentă, cu apariţia de unde delta (1—3 cicli/sec.). Următoarele trasee sînt întîlnite în meningite, în ordinea crescîndă a gravităţii :

— pe un fond normal, apar puseuri spaţiate de unde lente, adesea subvoltate, difuze sau limitate la zona occipitală sau temporală ;

— undele lente difuze predomină, ritmul normal este prezent numai în intervale ;

— dispariţia ritmului de bază, activitate lentă, permanentă ;

— traseu complet dezorganizat.

Aceste anomalii, de obicei simetrice, nu sînt specifice, ci reflectă suferinţa parenchimului cerebral, fie că aceasta depinde de procesul inflamator sau de tulburări metabolice. Valoarea EEG constă în aceea că obiectivează alteraţiile cerebrale şi permite stabilirea rapidă şi cu suficientă exactitate, a gravităţii evoluţiei proceselor patologice.

De asemenea, EEG poate depista din vreme persistenţa unor sechele, mai ales convulsivante, după meningitele purulente.

Gammaencefalografia. Studiul leziunilor intracraniene cu ajutorul radioizotopilor, poate fi utilizat în diagnosticul abceselor cerebrale, al tuberculoamelor, oferind date deosebit de interesante.

În condiţiile actuale, se utilizează metoda scinticamerei şi tegneţiu, ca substanţă radioactivă. Scintigramele făcute cu această metodă pot fi de un real folos în diagnosticul abceselor cerebrale şi, uneori, chiar al meningitelor acute purulente. În abcesul cerebral, apare pe scintigramă o imagine caracteristică, rotundă, ca un cerc cu mijlocul mai clar, deoarece radioizotopii sînt mai ales captaţi la periferia abcesului cerebral. În meningitele purulente, apar imagini de hiperactivitate difuză şi, acolo unde există placarde inflamatorii pe meninge, apar şi zone de hiperactivitate localizată.

*

Făcînd o *sinteză* a criteriilor de diagnostic, se consideră că o meningită poate fi considerată bacteriană, atunci cînd elementele clinice permit stabilirea acestui diagnostic şi cînd minimum unul din criteriile de mai jos este prezent :

— prezenţa microorganismului în cultura L.C.R. ;

— prezenţa simultană a unei pleiocitoze în L.C.R. şi hemocultura pozitivă ;

— prezenţa unei pleiocitoze în L.C.R., cu evidenţierea indubitabilă a bacteriei pe frotiu prin coloraţia Gram sau albastru de metilen, chiar cînd culturile au rămas negative ;

— prezenţa simultană a unei pleiocitoze în L.C.R. şi a unui focar bacterian la distanţă, dovedit bacteriologic ;

— evidenţierea la microscopie, anatompatologic, a unei infiltraţii meningiene de polinucleare şi bacterii.

10.5.14. TRATAMENT

Toate meningitele purulente sînt *grave* sau cel puţin trebuie considerate ca atare, din următoarele motive :

— pe lîngă meningitele meningococice, foarte sensibile la tratamentul cu antibiotice, în ultimii ani a crescut frecvenţa meningitelor produse de germeni mai rari, mai greu accesibili mijloacelor terapeutice actuale ;

— utilizarea pe scară foarte largă a antibioticelor şi administrarea adeseori fără un diagnostic precis schimbă aspectul clinic la un număr mare de meningite, al căror diagnostic bacteriologic devine dificil, iar terapeutica devine „oarbă".

Din această cauză, tratamentul oricărei meningite purulente trebuie să fie precoce, intens, eficace, adaptat germenului şi prelungit după necesităţi.

Tratamentul meningitelor purulente implică numeroase aspecte, şi anume : igienico-dietetic, tratament antibacterian, reechilibrare hidroelectrolitică, reanimare respiratorie şi cardiocirculatorie, tratament simptomatic şi al complicaţiilor, tratament chirurgical şi neurochirurgical etc. Va fi abordat, mai ales, tratamentul antibacterian şi tratamentul cu hormoni corticoizi, capitolele de terapie cele mai importante.

10.5.14.1. TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN (noţiuni generale)

În general, tratamentul antimicrobian al meningitelor purulente trebuie să satisfacă următoarele *reguli generale :*

— administrarea rapidă a cel puţin unui antibiotic reputat activ pe germenul incriminat ;

— obţinerea unui titru antibacterian eficace în L.C.R. ;

— modificarea tratamentului după datele furnizate pe supravegherea clinică şi după antibiograma germenului incriminat.

Obţinerea unui titru eficace de antibiotic în L.C.R. pune cîteva probleme teoretice şi practice de o importanţă deosebită. Apare astfel necesitatea de a alege antibioticul şi calea de administrare, în raport cu difuzibilitatea acestuia, pentru a se obţine un nivel maxim în L.C.R.

Permeabilitatea meningelui faţă de antibiotice depinde de următorii factori :

— posologie, fiecare antibiotic avînd un prag, pe care trebuie să-l depăşească pentru a trece în L.C.R. ;

— calea de administrare, calea intravenoasă determinînd un nivel de antibiotic mai mare decît calea intramusculară ;

— inflamaţia meningelui, trecerea antibioticului în L.C.R. fiind mai mare la începutul unei meningite, din cauza alterărilor vasculare legate de inflamaţie ; pe măsură ce meningita se apropie de vindecare, raportul dintre nivelul de antibiotic din L.C.R. şi cel din sînge scade progresiv.

Alegerea se face în funcţie de concentraţia minimă inhibitorie a antibioticului faţă de germenul în cauză ; se impune ca, în L.C.R., să se obţină un nivel de antibiotic cel puţin egal cu această concentraţie minimă inhibitorie. Nivelul optim, care ar trebui atins în L.C.R., ar fi concentraţia minimă bactericidă, care determină omorîrea germenilor. În general, între mai multe antibiotice eficace, se alege cel care este bactericid.

Alegerea antibioticului se face în funcţie de antibiograma germenului, corelat cu penetrabilitatea lui în spaţiul subarahnoidian.

Atingerea unui nivel mare de antibiotic în L.C.R. depinde de posibilităţile antibioticului respectiv de a străbate bariera hematomeningiană.

Sînt cunoscuţi unii dintre *factorii care limitează pătrunderea antibioticelor în L.C.R.* Astfel :

— Bariera hematomeningiană, care cuprinde o membrană lipidică, este trecută cu atît mai uşor cu cît antibioticul este mai liposolubil.

— Cu cît antibioticul este legat de proteine într-o proporţie mai mare, cu atît permeabilitatea lui în L.C.R. este mai slabă (de ex. oxacilina).

— Greutatea moleculară crescută şi structura moleculară complexă limitează capacitatea de pătrundere în L.C.R. (de ex., aminozidele, polimixinele).

— Inflamația meningelui, chiar slabă, determină o creștere importantă a posibilităților antibioticelor de traversare a barierei hematomeningiene. Printr-o barieră hematomeningiană neinflamată, nu trec bine decît cloramfenicolul, cotrimoxazolul și, destul de bine, rifampicina. Betalactaminele, aminozidele și majoritatea antibioticelor trec foarte puțin printr-un meninge neinflamat.

Din cele relatate, reiese clar că pătrunderea antibioticelor în L.C.R. este mai mare cînd meningele este inflamat. Există o relație strînsă între concentrația realizată în L.C.R. și rezultatele terapeutice. Cînd pătrunderea antibioticelor în L.C.R. este slabă sau cînd nu pătrund deloc, cum este cazul aminozidelor, este preferabilă administrarea lor intrarahidiană sau intraventriculară, mai ales în meningitele neonatale.

Din experiența noastră, ca și din datele din literatură, *antibioticele care pot fi utilizate în tratamentul meningitelor purulente* sînt următoarele (tabelul 10.IV.) :

— *Penicilina G*, în doză de 200 000 U.—400 000 U./kilocorp/zi, intravenos și intramuscular, și în doză de 5 000 U. intrarahidian.

— *Ampicilina*, în doză de 200—400 mg/kilocorp/zi.

— *Gentamicina*, cînd este indicată, trebuie administrată intrarahidian (2—3 mg), deoarece difuzibilitatea ei în L.C.R., după administrare parenterală, este foarte redusă.

— *Cloramfenicolul* difuzează foarte bine în L.C.R. Doza este de 100 mg/kilocorp/zi.

— *Rifampicina*, în doză de 10—15 mg/kilocorp/zi, pătrunde bine în L.C.R.

— *Cotrimoxazolul* trece foarte bine în L.C.R. Doza este de 5—10 mg trimetoprim/kilocorp/zi.

— *Colistina*, administrată parenteral, nu trece în L.C.R. Dacă este indicată, trebuie introdusă intrarahidian (1 000—5 000 U.).

— *Carbenicilina* nu trece în L.C.R. Dacă este indicată, trebuie introdusă intrarahidian (5—10 mg).

— *Amoxicilina, mezlocilina, azlocilina, ticarcilina, amikacina* sînt alte antibiotice de perspectivă în tratamentul meningitelor purulente.

Punerea în practică a tratamentului antibacterian. Primul act este practicarea puncției lombare, cu extragerea unei cantități suficiente de L.C.R. și studiul complex citologic și biochimic al acestuia.

Pînă la apariția culturii, după examenul L.C.R. (număr de elemente, formulă leucocitară, prezența germenilor în frotiu), analizînd datele clinice, care pot fi corelate cu etiologia, se adoptă una din următoarele atitudini :

— dacă pe frotiul din sedimentul L.C.R. sînt prezenți germenii (eventual identificabili), se introduc în terapie antibioticele active față de germenul respectiv ;

— dacă nu se observă germeni pe frotiu, antibioticele administrate trebuie să acopere cele 3 etiologii mai importante : meningococ, pneumococ și H. influenzae.

După pozitivarea culturii, antibioticoterapia trebuie adaptată după germenul izolat. După cunoașterea sensibilității la antibiotice a germenului izolat, tratamentul se menține același, dacă s-a dovedit eficace,

Tabelul 10. IV

Substanţe antimicrobiene utilizate în tratamentul meningitelor bacteriene

Substanţa antibacteriană	*Nivel sanguin*	*Proporţia nivelului în L.C.R. faţă de cel sanguin (%)*	*Doze*	
			Pe cale generală Copil (pe kilocorp/zi)	*Intrarahidian Copil*
Penicilină G	+++	10—20	200 000—400 000 U.	5 000 U.
Ampicilină	+++	10—25	200—400 mg	—
Carbenicilină	+++	10—20	400—600 mg	10—20 mg
Rifampicină	+++	Media 20 (10—80)	10—15 mg	—
Gentamicină	+++	sub 5	5 mg	2—4 mg (1—2 mg intraventricular)
Cloramfenicol	+++	30—50	50—100 mg	—
Colistină	+++	0—25	—	5 000—10 000 U. sau 500—1 000 U./kilocorp
Cotrimoxazol	+++	35—80	5 mg trimetoprim	—

sau se modifică corespunzător, conform antibiogramei, dacă nu s-a dovedit eficace.

Considerăm că destul de rar nu există nici o indicaţie etiologică în faţa unei meningite purulente. Deseori, datele clinice se pot corela cu o anumită etiologie şi, de asemenea, frotiul bine examinat poate da indicaţii foarte preţioase. Totuşi, există situaţii cînd la începerea tratamentului etiologic, nu sînt nici un fel de indicaţii etiologice. În asemenea situaţii, opiniem să se înceapă tratamentul cu asocierea *ampicilină* (400 mg/kilocorp/zi) + *gentamicină* (5 mg/kilocorp/zi) + *cotrimoxazol* (5 mg de trimetoprim/kilocorp/zi), deoarece această asociere acoperă etiologiile mai frecvente la această vîrstă. Oricum, acest tratament — oarecum „orb“ — este dificil şi poate duce uneori la eşec. De aceea, trebuie depuse toate eforturile posibile pentru izolarea şi identificarea agentului etiologic.

Problemele de tratament antibacterian, pe care le considerăm cele mai importante, au constituit o preocupare principală într-un studiu efectuat pe ultimii 5 ani, cu atît mai mult cu cît sensibilitatea la antibiotice variază de la an la an, de la regiune la regiune, uneori în limite foarte largi.

În cele ce urmează, vom prezenta şi experienţa personală, în ceea ce priveşte tratamentul antibacterian în raport cu etiologia.

10.5.14.2. TRATAMENTUL MENINGITEI MENINGOCOCICE

Tulpinile de meningococ s-au dovedit sensibile la următoarele substanţe antibacteriene: *penicilină* (96,6%), *rifampicină* (96,9%), *cotrimoxazol* (78,1%), *cloramfenicol* (71,9%), *gentamicină* (56%), *ampicilină* (21,9%).

Sensibilitatea maximă este deci la *penicilină* și la *rifampicină*, și, în proporții corespunzătoare, la *cotrimoxazol* și la *cloramfenicol*. Surprinde slaba sensibilitate la ampicilină, antibiotic recomandat de mulți autori ca monoterapie eficace în toate meningitele purulente, indiferent de etiologie.

Penicilina G rămîne cel mai bun antibiotic în tratamentul meningitei meningococice, fapt demonstrat atît prin antibiogramă, cît și prin evoluția clinică a bolnavilor studiați. Doza de penicilină G la copil este de 200 000 U./kilocorp/zi.

10.5.14.3. TRATAMENTUL MENINGITEI PNEUMOCOCICE

Pneumococul s-a dovedit sensibil la următoarele substanțe antibacteriene: *rifampicină* (85%), *penicilină G* (85,4%), *cloramfenicol* (80,6%), *cotrimoxazol* (70%), *ampicilină* (37%), *gentamicină* (18,5%).

Se remarcă ușoara scădere a sensibilității la *penicilina G*, menținerea sensibilității la *cloramfenicol* și sensibilitatea foarte bună la *rifampicină*. Sensibilitatea la cotrimoxazol s-a dovedit bună, iar la ampicilină, slabă.

Trebuie subliniată apariția de *tulpini de pneumococ rezistente la penicilină*, ceea ce impune reconsiderarea integrală a terapiei antibacteriene a meningitei pneumococice la copil, la care monoterapia cu penicilina G era pînă nu de mult suverană. Toate aceste tulpini rezistente la penicilină s-au arătat sensibile la rifampicină și la cloramfenicol.

În meningita pneumococică, s-a efectuat în general și tratament local intrarahidian cu penicilină G sau cu gentamicină.

Este recomandabil ca, la copil, pînă la efectuarea antibiogramei, să se înceapă terapia antibacteriană cu asocierea *penicilină G + rifampicină*. După obținerea antibiogramei, în raport și cu evoluția clinică, se va reconsidera tratamentul antimicrobian.

Dată fiind gravitatea deosebită a meningitelor pneumococice, tendința de cloazonare, considerăm indicată și introducerea *intrarahidiană* de penicilină G sau de gentamicină.

10.5.14.4. TRATAMENTUL MENINGITEI CU H. INFLUENZAE

Studiul sensibilității la antibiotice a arătat că H. influenzae este sensibil la: *cloramfenicol* (87%), *ampicilină* (56,5%), *gentamicină* (47,8%), *cotrimoxazol* (32%).

Din observațiile noastre clinice, ca și din datele furnizate de antibiogramă, semnalăm că — spre deosebire de unele date din literatură — tratamentul numai cu *ampicilină* nu a dat mereu satisfacție. Este adevărat, totuși, că apariția ampicilinei în tratamentul meningitei cu H. influenzae a îmbunătățit realmente prognosticul. Considerăm că cel mai eficient tratament antibacterian în meningita cu H. influenzae este asocierea *ampicilină + cloramfenicol*.

10.5.14.5. TRATAMENTUL MENINGITEI STAFILOCOCICE

Sensibilitatea stafilococului la antibiotice, destul de ridicată la substanțele antistafilococice, s-a prezentat astfel: *rifampicină*, *cloram-*

fenicol și *cotrimoxazol,* toate în proporție de 87,5%, *gentamicină* (75%), *ampicilină* (25%), *penicilină* (25%).

Meningitele stafilococice trebuie tratate cu antibiotice conform antibiogramei, fiind (alături de meningitele cu bacili gramnegativi) printre așa-zisele „meningite problemă“, la care eficiența tratamentului trebuie monitorizată prin studiul aproape zilnic al puterii bactericide a L.C.R. și a sîngelui față de stafilococul în cauză.

Din experiența noastră, schema terapeutică cea mai eficientă este asocierea *rifampicină* + *cloramfenicol* + *cotrimoxazol,* pe cale generală, și *gentamicină intrarahidian.*

Introducerea rifampicinei în tratamentul meningitei stafilococice a constituit un reviriment în evoluția acesteia, reducînd cu mai mult de jumătate mortalitatea.

10.5.14.6. TRTAMENTUL MENINGITELOR CU BACILI GRAMNEGATIVI

Pe ansamblul lor, bacilii gramnegativi izolați în meningitele purulente s-au arătat sensibili la următoarele substanțe antimicrobiene: *cotrimoxazol* (60—90%), *colistină* (60—84%), *gentamicină* (50—80%), *cloramfenicol* (20—45%), *ampicilină* (15—20%).

Avînd în vedere frecvența mai mare a salmonelelor și a colibacililor, în etiologia meningitelor purulente la copil, vom reda separat sensibilitatea acestora la antibiotice.

Salmonelele s-au arătat sensibile la următoarele: *cotrimoxazol* (84,2%), *colistină* (34,2%), *gentamicină* (63,1%). *cloramfenicol* (31,6%), *ampicilină* (15,8%).

Colibacilii s-au dovedit sensibili la următoarele: *cotrimoxazol* (91%), *gentamicină* (82,7%), *colistină* (63,6%), *cloramfenicol* (45,4%), *ampicilină* (18,2%).

Tratamentul antibacterian al acestor meningite a fost efectuat conform antibiogramei. Eficiența terapiei a fost urmărită prin efectuarea nivelului de eficiență inhibitorie și bactericidă, din L.C.R. și din sînge.

Considerăm că cea mai eficientă schemă terapeutică antibacteriană în *meningitele cu salmonele* este asocierea *ampicilină* + *cotrimoxazol* sau asocierea *cloramfenicol* + *gentamicină* + *cotrimoxazol.* La ambele asocieri, se adaugă *gentamicină intrarahidian.*

Considerăm că cel mai bun tratament în meningita cu colibacil este asocierea *ampicilină* + *gentamicină* + *cotrimoxazol,* la care se adaugă *colistină intrarahidian.*

În meningitele cu alți bacili gramnegativi, schema terapeutică cea mai bună este similară celor de mai sus, bineînțeles adaptată la antibiogramă.

În *meningita cu piocianic,* se administrează *carbenicilină* sau *tobramicină* intrarahidian, pe lîngă substanțele antibacteriene pe cale generală, conform antibiogramei.

10.5.14.7. TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN LOCAL (INTRARAHIDIAN)

Cea mai mare parte a autorilor indică acest tratament în formele grave de meningită purulente, în formele tratate tardiv, în meningita sugarului, în caz de cloazonare etc.

Indicațiile tratamentului intrarahidian cu antibiotice, după noi, sînt următoarele :

— meningite purulente determinate de un germen (de ex., piocianic), sensibil exclusiv la un antibiotic (de ex., carbenicilină), care are difuziune slabă sau nulă în L.C.R. ;

— forme cloazonate, cu focare purulente, în care nu pot pătrunde antibioticele din sînge ;

— meningite foarte grave, cu lichid purulent, gros, unde este necesară atingerea rapidă a unui nivel mare de antibiotic în L.C.R.

Meningitele purulente grave (pneumococ, H. influenzae, stafilococ, colibacil, salmonele, piocianic) justifică administrarea antibioticelor intrarahidian.

Administrarea intrarahidiană de antibiotice trebuie făcută în *doza* admisă (vezi tabelul 10.IV.).

Durata de administrare intrarahidiană trebuie limitată la strictul necesar (cel mult 3—5 introduceri, cîte una pe zi).

În general, se recomandă pentru administrare intrarahidiană unul din următoarele antibiotice : *penicilină G, gentamicină, colistină, carbenicilină.*

Trebuie menționat că tratamentul intrarahidian este un tratament adjuvant ; el nu poate înlocui tratamentul general antimicrobian. Se semnalează de unii autori că, la om, nu există un curent al L.C.R., care să ajute difuziunea antibioticului introdus intrarahidian. Acesta difuzează în L.C.R. numai în apropierea locului unde a fost injectat.

10.5.14.8. TRATAMENTUL FOCARULUI SEPTIC PRIMAR

Acest tratament trebuie efectuat cu multă atenție atît cu antibiotice, cît și prin asanare chirurgicală, la nevoie. Persistența focarului de infecție poate determina reinstalarea meningitei, imediat după întreruperea tratamentului cu antibiotice. Nu poate fi considerată vindecată o meningită, cînd mai persistă încă focarul de infecție, care a produs-o. Cercetarea acestui focar trebuie făcută cu minuțiozitate, iar tratamentul trebuie aplicat cu multă insistență.

10.5.14.9. CRITERII DE APRECIERE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN

Eficacitatea tratamentului trebuie să fie apreciată pe elemente clinice (curba febrilă, semnele meningiene, starea de conștiență) și date biologice (studiul citobacteriologic și biochimic al L.C.R., V.S.H., leucograma).

Semnele clinice sînt primele care arată eficacitatea terapiei. Într-o meningită purulentă, la care tratamentul instituit este corespunzător, starea generală se ameliorează, dispar fenomenele de agitație, vărsăturile și cefaleea, febra și semnele meningiene se atenuează, iar bolnavul începe să se alimenteze.

Pentru a face însă o justă apreciere a eficacității terapiei, studiul clinic trebuie secondat de un studiu biologic, care să confirme aceasta.

Studiul L.C.R. este, în acest caz, element primordial. În primele zile de tratament, examenul L.C.R. trebuie făcut zilnic, apoi — pe măsura ameliorării clinice, în raport cu agentul etiologic — acest exament poate fi făcut mai rar.

În aprecierea eficacității terapiei, *examenul citologic al L.C.R.* ocupă un loc important. Am arătat că, în meningitele purulente tratate la timp și cu doze suficiente de antibiotice, scăderea globală a numărului total de elemente și înlocuirea polinuclearelor cu mononucleare se produc la un interval variabil față de momentul instituirii tratamentului, în funcție de agentul cauzal al bolii și de sensibilitatea lui la antibiotice. Mononuclearele devin la un moment dat singurul element celular prezent în L.C.R. Momentul apariției mononuclearelor, ca și cel al dispariției polinuclearelor în L.C.R., sînt diferite, după germenul care determină meningita.

Cunoașterea și urmărirea evoluției formulei celulare în L.C.R. prezintă mare importanță pentru aplicarea și durata antibioticoterapiei, deoarece oferă date mai importante decît studiul numărului global de elemente. Rapiditatea scăderii numărului global de elemente este în funcție de numărul inițial, în timp ce evoluția formulei celulare este în funcție de răspunsul la tratamentul cu antibiotice.

Apariția mononuclearelor în L.C.R. indică un răspuns bun la tratament, chiar dacă numărul global de elemente este încă ridicat. Persistența polinuclearelor în L.C.R., după a 3-a zi de tratament, în meningitele meningococice și pneumococice, și după a 5-a zi, în cele cu H. influenzae, indică fie o administrare incorectă a antibioticelor (vărsături, neglijență), fie un dozaj sau o calitate necorespunzătoare.

Studiul paralel al evoluției numărului total de elemente cu cel al evoluției formulei celulare prezintă importanță și mai mare în interpretarea răspunsului la antibiotice, în meningitele purulente cu germeni neizolați, în care nu se cunoaște sensibilitatea agentului patogen la antibioticele administrate.

Valoarea inițială și dinamica unor constante biochimice și-au dovedit atît valoarea diagnostică, cît și valoarea în aprecierea evoluției în meningitele purulente. Din multiplele *constante biochimice în L.C.R.*, pe care le-am studiat, 5 pot fi considerate foarte utile în aprecierea evoluției unei meningite purulente: albumina, glucoza, clorul, acidul lactic și acidul piruvic. Titrul acestora evoluează paralel cu procesul patologic și indică cu exactitate evoluția favorabilă sau nefavorabilă a meningitei.

În fața unor valori biochimice în L.C.R., care evoluează spre normal, există certitudinea că tratamentul instituit este cel mai indicat, că procesul patologic este în regresie și că se poate spera pe o evoluție bună. Dimpotrivă, dacă aceste valori biochimice în L.C.R. rămîn departe de normal, se poate aprecia că tratamentul este necorespunzător (calitativ și cantitativ) sau că el nu este administrat corect. În această situație, nu se poate spera o evoluție favorabilă și atitudinea terapeutică trebuie revizuită. Studiul acestor constante biochimice are deci o valoare foarte mare, în aprecierea evoluției meningitelor.

O modalitate deosebit de importantă şi preţioasă în aprecierea eficacităţii terapiei antimicrobiene, o constituie determinarea periodică a *nivelului de eficienţă inhibitorie* (NEI) şi a *nivelului de eficienţă bactericidă*[*], (NEB), atît în L.C.R., cît şi în sînge, faţă de germenul propriu izolat de la bolnav. Determinarea NEI şi NEB în L.C.R. este mai puţin importantă în meningita cu meningococ, cu pneumococ sau cu H. influenzae, dar este indispensabilă în meningitele stafilococice şi în cele cu bacili gramnegativi, în care NEI şi NEB în L.C.R. trebuie efectuate la 2—3 zile interval, pînă la ameliorarea netă a evoluţiei.

Pentru a considera tratamentul antimicrobian satisfăcător, acţiunea bactericidă a serului sanguin şi a L.C.R. faţă de germenul propriu, trebuie să apară cel puţin la o diluţie de 1/4—1/8.

10.5.14.10. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN

Durata tratamentului este o problemă fundamentală, deoarece datorită succesului rapid, obţinut cu antibiotice, există tendinţa de a opri tratamentul foarte devreme, iar riscurile unei opriri precoce sînt foarte mari, putînd duce la reluarea infecţiei meningiene.

În privinţa duratei tratamentului, părerile autorilor sînt împărţite. Ideal ar fi ca tratamentul să fie întrerupt atunci cînd L.C.R. este riguros normal. Unii recomandă ca tratamentul să dureze 15—21 de zile. Alţi autori întrerup tratamentul cu antibiotice la 1 săptămînă după ameliorarea clinică şi normalizarea glicorahiei.

Oprirea tratamentului antibacterian este o decizie greu de luat. Această decizie trebuie luată după un studiu atent al bolnavului, după coroborarea datelor clinice şi de laborator, care pot oferi indicaţii.

După părerea noastră, se poate opri tratamentul cu antibiotice la un bolnav cu meningită purulentă, după ce starea generală s-a ameliorat, vărsăturile au încetat, febra a scăzut, semnele meningiene au dispărut, iar studiul citologic şi biochimic al L.C.R. oferă date suficiente de ameliorare netă sau de vindecare ; în meningitele secundare — după vindecarea focarului septic primar, cînd acesta a fost depistat.

10.5.14.11. ASOCIEREA HORMONILOR CORTICOIZI LA ANTIBIOTICOTERAPIE

Oportunitatea acestui tratament este mult dezbătută.

Justificarea aplicării hormonilor corticoizi în meningitele acute purulente ar fi următoarea :

— rol substitutiv, pentru corectarea insuficienţei suprarenale din cursul infecţiei meningococice severe şi din cursul altor meningite severe ;

— acţiunea antiinflamatorie, prin diminuarea edemului, creşterea rezistenţei capilare, atenuarea reacţiei fibroblastice şi conjunctive, cu evitarea cloazonărilor şi a sechelelor, mai ales în meningita pneumococică. Atenuarea reacţiei fibroblastice şi conjunctive şi a formării de exsudat contribuie nu numai la combaterea unor complicații și sechele, dar și la potențarea acțiunii antimicrobiene a antibioticelor ;

---

[*] Denumit şi *puterea bactericidă* a serului sanguin (sau a L.C.R.) faţă de germenul propriu.

— acțiune antitoxică, în special față de endotoxine, prin creșterea rezistenței capilare și prin combaterea toxemiei.

Din datele personale, rezultă că administrarea corticoizilor în meningitele purulente nu este urmată de efecte pozitive evidente. Proporția de cazuri vindecate nu este, în general, mai mare la bolnavii tratați cu corticoizi.

Totuși, asocierea corticoizilor pare necesară în cazurile grave cu șoc endotoxic, cu erupții hemoragice sau cu insuficiență circulatorie periferică. Corticoterapia poate fi aplicată numai în meningite cu germeni identificați, cu sensibilitate cunoscută, la care antibioticele administrate acționează în mod eficace asupra lor.

De asemenea, administrarea *intrarahidiană* a acetatului de hidrocortizon este utilă, uneori, în meningite cu evoluție trenantă și cu albuminorahie crescută, dar numai sub protecție de antibiotice eficace.

10.5.15. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Cu toată introducerea în tratament a antibioticelor, meningita purulentă a rămas o boală cu *prognostic sever.*

Înainte de era antibioticelor, proporția de decese ajungea la 80%. Astăzi, media de decese în lume variază între 11 și 39%. În țară la noi, media de decese este în jur de 20% pe toate vîrstele.

În general, prin antibioticoterapie, meningitele purulente pot evolua clinic în diverse feluri :

— Meningitele *rapid curabile* constituie modalitatea de evoluție în majoritatea meningitelor purulente, frecvența lor crescînd odată cu îmbunătățirea terapiei cu antibiotice.

— Meningitele *rapid mortale* sînt acelea în care moartea se produce în mai puțin de 15 zile. În aceste forme, se pot întîlni meningite *supraacute* sau *fudroaiante,* cu suferință encefalică gravă, cu fenomene de septicemie sau purpură fulminantă, în care moartea se produce rapid, în cîteva ore pînă la cîteva zile. O altă formă de meningită rapid mortală este aceea în care se produce o agravare progresivă, evoluînd către cașexie și comă, determinată de obicei de germeni rezistenți la antibiotice.

— Meningitele *prelungite* au o evoluție mai lungă de 15 zile. Prognosticul este sever, deoarece 1/4—1/3 din cazuri evoluează letal, iar 1/2 din copii rămîn cu sechele. Acest tip de meningită apare mai ales în prima copilărie, determinată mai des de pneumococ sau de bacili gramnegativi. Evoluția gravă are drept cauză întîrzierea aplicării unui tratament adecvat, reinfecția meningiană sau un accident intercurent (cloazonarea meningitei, revărsat subdural, piocefalie etc.).

Factorii care influențează *mortalitatea* globală sînt variați, după regiunea geografică, etiologie, vîrstă etc. (tabelul 10.V.). Foarte mulți autori sînt preocupați de studiul factorilor care influențează nefavorabil prognosticul meningitelor purulente. Cunoscînd acești factori ar fi poate posibil, ca atenția să fie îndreptată cu mai multă intensitate

Tabelul 10.V

Mortalitatea în meningitele purulente

Autor	Anul publ.	Locul	Grupa de vîrstă	Mortalitatea %							
				Meningococ	Pneumococ	H. influenzae	Streptococ	Stafilococ	Alți germeni	Germeni necunoscuți	Total %
Mozziconacci	1960	Franța	Copii	4	25	16	50	50	38	16	18,9
Rapin	1962	Franța	Adulți	13	53	—	—	60	75	22	31,2
Quaade	1962	Scandinavia		3	17	9	37	60	50	11	11,3
Morbidity and mortality Weekly Rep.	1974	Anglia	Toate vîrstele	6	22	3	23	27	20		11
Voiculescu M.	1967	România	Adulți	7	40	—	—	—	—	—	27,4
Bruckner S.	1968	România	Copii	10	46	42	0	50	56	21	25,4
Taindel Cl.	1980	România	Copii	5	41	12	20	23	50*	21	22,2
Geefhuysen	1960	Africa de Sud	Copii	14	39	12	—	—	—	69	25,6
Eigler	1961	S.U.A.	Toate vîrstele	8	18	11	10	22	59	12	17,3
Carpenter	1962	S.U.A.		13	59	18	33	62	71	27	39,7
Dodge	1965	S.U.A.		15	29	8	46	77	66	10	24
Morbidity and Mortality Weekly Rep.	1979	S.U.A.		13	28	7	22		37*	17	14

---

* Meningite purulente cu bacili gramnegativi

asupra cazurilor în care sînt prezenţi factorii de prognostic nefavorabil, iar intervenţia atentă şi mai intensă să îmbunătăţească evoluţia.

Vîrsta constituie un important factor de prognostic, cea mai mare mortalitate situîndu-se la vîrsta cea mai mică.

În cercetări personale, am observat că, faţă de mortalitatea globală (22,3%), pe grupe de vîrstă se înregistrează mari variaţii, aceasta fiind maximă la nou-născut (47,05%), urmată de cea de la sugar (28,4%) şi de la copilul de 1—5 ani (7,7%). Cea mai mică mortalitate se înregistrează la copiii peste vîrsta de 5 ani (1,69%). Mortalitatea la nou-născut este de 27 de ori mai mare decît la copilul peste 5 ani, ceea ce demonstrează gravitatea cu totul deosebită a meningitelor purulente la vîrsta mică. Pe măsura creşterii în vîrstă, riscul evoluţiei letale scade evident, datorită unor factori multipli (agent etiologic, diagnostic mai precoce, rezistenţă individuală etc.).

Asocierea unor *semne neurologice* (hemiplegie, crize convulsive) agravează prognosticul.

Prezenţa *comei*, a *delirului* şi a *halucinaţiilor* coincide cu o mortalitate de 3 ori mai mare (Weiss).

Asocierea de la început a fenomenelor de *şoc infecţios* (prăbuşirea tensiunii arteriale, extremităţi reci, puls abia perceptibil) anunţă o evoluţie severă a meningitei la adult (Voiculescu M. şi colab.).

În lucrarea personală, printre copiii care au prezentat fenomene de şoc infecţios de la început, mortalitatea a fost mult mai mare, aproape de 3 ori, faţă de cei care nu au prezentat aceste fenomene. Prezenţa fenomenelor de şoc infecţios se situează deci printre factorii de prognostic de fineţe, de mare utilitate clinică şi trebuie să atragă atenţia clinicienilor.

Un *număr mic de elemente în L.C.R.* de la început, cu *prezenţa germenilor* în L.C.R. şi cu o stare generală gravă indică un prognostic foarte sever.

Albuminorahia foarte crescută indică un prognostic sever.

Glicorahia scăzută indică un prognostic sever.

Anomaliile EEG cu trasee plate şi inactive indică o evoluţie severă.

În concluzie, factorii de prognostic defavorabil mai valoroşi sînt următorii : vîrsta cea mai mică, starea generală la începutul tratamentului, prezenţa convulsiilor şi a fenomenelor de şoc infecţios, numărul mic de leucocite în L.C.R.

În posesia acestor date, medicul poate acţiona terapeutic, astfel încît să permită influenţarea evoluţiei spre vindecare.

Mortalitatea în raport cu agentul etiologic. În cercetările personale, aprecierea mortalităţii în raport cu etiologia, a arătat următoarele :

— Meningita meningococică este cea mai benignă, cu o mortalitate de 4,8%.

— Meningita pneumococică se menţine la o mortalitate foarte ridicată de 41,8%, înregistrată în toată lumea, determinată în primul rînd de virulenţa deosebită a germenului şi poate şi de apariţia de tulpini rezistente la penicilină.

— Meningita cu H. influenzae prezintă o mortalitate de 11,6% (față de 43,2% anterior). Introducerea ampicilinei în terapia acestei meningite a fost, probabil, factorul determinant al reducerii mortalității.

— Meningita stafilococică are o mortalitate de 23,5%. Introducerea rifampicinei a îmbunătățit evoluția acestei meningite.

— Meningitele cu bacili gramnegativi prezintă cea mai mare mortalitate de aproape 50%.

Mortalitatea după specia de bacil gramnegativ : colibacil — 63,1%, piocianic — 63,6%, Klebsiella — 30,1%, Salmonella spp. — 31,5%, Proteus — 40%, Enterobacter — 44,4%, bacili gramnegativi neidentificați — 50%.

Mortalitatea ridicată a meningitelor purulente cu bacili gramnegativi se înregistrează exclusiv în primul an de viață, aceasta dovedind — o dată în plus — lipsa de rezistență a nou-născutului și sugarului față de agresiunea acestor germeni, din cauza deficiențelor imunologice caracteristice acestei vîrste.

10.5.16. PROFILAXIE

Problema prevenirii meningitelor acute bacteriene se pune în 3 situații, a căror rezolvare impune măsuri diferite :

— prevenirea meningitelor bacteriene cu posibilități de transmitere interumană, provocate de germeni care pot genera focare epidemice (meningita meningococică, meningita cu H. influenzae, unele meningite cu bacili gramnegativi la nou-născuți) ;

— prevenirea meningitei pneumococice, care apare la copii cu o stare de rezistență scăzută sau la copii cu fractura bazei craniului cu rinoree de L.C.R. ;

— prevenirea meningitelor bacteriene secundare, determinate de transmiterea infecției de la alte organe (ureche, sinusuri, plămîni, piele, os, intestin), prin contiguitate, prin bacteriemie sau septicemie (meningite streptococică, stafilococică, cu bacili gramnegativi etc.).

Profilaxia meningitei meningococice. La început, atenția s-a îndreptat asupra purtătorilor de meningococ, mai ales contacții de locuință cu bolnavii de meningită meningococică. La acești contacți, numai *chimioprofilaxia* pe cale generală poate fi eficace, eficacitate care durează numai atît timp cît este administrată. În țările cu epidemii de mari proporții, cea mai indicată soluție este chimioprofilaxia la toți contacții, rifampicina fiind antibioticul de elecție pentru aceasta.

Vaccinarea antimeningococică reprezintă cel mai eficace mijloc de profilaxie. Gotschlich și colab. au reușit să prepare vaccinul antimeningococic din materialul antigenic al stratului extern bacterian. Aceste polizaharide cu greutate moleculară mare definesc serotipul fiecăruia dintre meningococi. Gotschlich a propus vaccinul antimeningococic cu antigen din grupul *C* și *A*, imunogenic și cu o inocuitate bună, care a dovedit eficacitate, cînd a fost aplicat în colectivități închise.

Vaccinul antimeningococic este un vaccin de circumstanță, aplicarea lui fiind limitată de argumente financiare și materiale. Într-o epidemie, ar fi indicat diagnosticul precoce al grupului din care face parte meningococul respectiv, iar vaccinarea să se facă numai cu antigenul din acest grup.

Vaccinarea antimeningococică preventivă nu poate fi propusă decît pentru colectivități închise, integrate într-un sistem social bine organizat. Ideal ar fi vaccinarea antimeningococică a tuturor copiilor din „centura africană" a acestei meningite. De asemenea, ar beneficia de vaccinarea antimeningococică și călătorii care se deplasează în țările cu epidemii de meningită meningococică.

Profilaxia meningitei pneumococice. Una din meningitele purulente cele mai grave ale copilăriei (50% apar între 1 lună și 4 ani), meningita pneumococică determină o mortalitate mare (în jur de 40%), iar la supraviețuitori poate lăsa importante sechele neuropsihice.

Meningita pneumococică este mai frecventă la copii cu drepanocitoză, asplenie funcțională sau anatomică, la cei cu agammaglobulinemie, sindrom nefrotic sau ciroză.

Reprezintă o complicație majoră în fractura bazei craniului, cu scurgere de L.C.R. nazală sau otică.

Vaccinarea antipneumococică. Vaccinul pneumococic tetradecavalent, utilizat în S.U.A., conține material capsular purificat, extras din pneumococi, separat pentru fiecare tip, care în final este combinat în vaccin. Fiecare doză de vaccin conține cîte 50 mcg din fiecare polizaharid. În acest vaccin sînt 14 tipuri de pneumococi (1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 19, 23, 25, 51 și 56), care determină cel puțin 80% din infecțiile pneumococice bacteriemice. Majoritatea adulților răspund corespunzător la vaccinarea antipneumococică, cu o creștere de cîteva ori a anticorpilor, cercetați prin RIA. A fost dovedită imunitatea numai față de tipurile de pneumococ din vaccin, deși teoretic ar trebui să existe imunitate încrucișată cu tipurile de pneumococ similare. Se pare că o doză de rapel nu crește cantitatea de anticorpi. Durata imunității produsă de vaccin nu este perfect cunoscută, dar anticorpii persistă la un titru ridicat cel puțin 2 ani. Cercetări făcute în Africa de Sud au demonstrat eficacitatea foarte bună a unei singure doze de vaccin.

Copiii sub vîrsta de 2 ani răspund însă mult mai slab la vaccinarea antipneumococică. Se pare că la copiii în vîrstă de 1—5 luni s-a reușit o creștere a titrului de anticorpi, cînd s-a aplicat o doză de rapel după 6 luni, și o creștere și mai mare a rezistenței, cînd rapelul se face după vîrsta de 2 ani.

Vaccinul antipneumococic este un vaccin de circumstanță, care va fi aplicat în special la o populație care trăiește în grup izolat (internate de școli, creșe de copii etc.) și care prezintă riscul unor infecții pneumococice sistemice.

Indicații selecționate ale vaccinării antipneumococice : persoane în vîrstă de peste 2 ani cu disfuncție splenică, cu boli cronice cu risc crescut (diabet zaharat, insuficiență cardiorespiratorie, insuficiență hepatică, insuficiență renală). Se pare că vaccinarea antipneumococică este cu atît mai eficace, cu cît vîrsta celor vaccinați este mai mare.

Profilaxia meningitei cu H. influenzae. S-au raportat în această meningită (care apare sub vîrsta de 6 ani și mai ales 2 ani) apariția unor cazuri secundare, printre contacții de locuință ai bolnavilor, precum şi apariţia unor epidemii, în colectivităţi de copii şi în spitale pentru copii bolnavi cronici. Riscul este mare printre contacţi, aproape acelaşi ca în meningita meningococică. Din aceste motive, pentru protejarea contacţilor, din colectivităţile de copii, unde au apărut cazuri de meningită cu H. influenzae, s-a utilizat *chimioprofilaxia*, cu una din următoarele substanţe antimicrobiene : *minociclina*, *ampicilina* (5 zile), *cotrimoxazolul*, *rifampicina* (2 zile). Cotrimoxazolul s-a dovedit eficace numai asupra tulpinilor ampicilinosensibile. Avînd în vedere că, în ultimul timp, au fost semnalate din ce în ce mai des tulpini de H. influenzae rezistente la ampicilină, există un unanim acord că *rifampicina* este cel mai bun chimioprofilactic în infecţia cu H. influenzae.

Vaccinul cu H. influenzae a fost utilizat în S.U.A. şi în Finlanda. Principiul este acelaşi, ca şi pentru vaccinul antimeningococic. Vaccinarea anti-H. influenzae este indicată la copii peste 5 ani vîrstă, care prezintă înalte riscuri de infecţie (splenectomizaţi, drepanocitoză).

Profilaxia meningitelor purulente *secundare* a unor focare infecţioase (otite, sinuzale, pulmonare, cutanate, osoase, intestinale) se face printr-un tratament corect al acestor focare cu substanţe antimicrobiene corespunzătoare şi, la nevoie, cu tratament local adecvat.

BIBLIOGRAFIE

ABILDGAARD C. F. şi colab. — *Pediatrics*, 1967, 40, 78.
AUSTRIAN R. — Editorial the assessment of pneumococcal vaccine, *New Engl. J. Med.*, 1980, 303, 10, 578—580.
* * * — Aseptic meningitis suveillance. Annual Summary 1976, ianuarie 1979, Center for Disease Control U. S. Department of Health Education and Welfare. Public Health Service.
BASTIN R. — *Sem. Hôp. Paris*, 1966, 42, 47, 2 811—2 816.
BERMAN B. şi colab. — Bacterioides fragilis meningitis in a neonate successfuly treated with metronidazole, *J. Pediat.*, 1978, 93, 5, 793.
BERLAND H. şi colab. — Les Meningites purulentes recidivantes chirurgicales de l'enfant, *Ann. Paediat.*, 1972, 3, 207—213.
BLAND R., LISTER R. — CSF-lactic acid level in meningites, *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 151.
BOISSEAU — La méningite à meningocoques en France, *Bull. O.M.S.*, 1973, 48, 675.
BRUCKNER SILVIA, TEODORESCU TATIANA, TEODORESCU GETA, TAINDEL CL., RĂDULESCU A. — *Med. internă (Buc.)*, 1967, 10, 1 491.
BRUCKNER SILVIA, TEODORESCU TATIANA, RĂDULESCU A., TAINDEL CL. — *Med. internă (Buc.)*, 1958, 1 493.
BRUCKNER SILVIA, PREDESCU I., TEODORESCU GETA, TAINDEL CL., VASILIU PETRA — *Viaţa med.*, 1968, 15, 12 : 1 019—1 196.
BRIYON M. şi colab. — Tratamentul şi profilaxia meningitelor cu meningococi. *Méd. et Hyg. (Genève)*. 1979, 27, 401—416.
BURIAN V., GOTSCHLICH E. şi colab. — Naturaly occuring antibodies to Neisseria meningitidis. *Bull O.M.S.*, 1977, 55 (6), 653.
* * * — La meningite cerebrospinale en Afrique, *Chronique O.M.S.*, 1973, 27, 375—378.
CONTRONI G. şi colab. — Cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis, *J. Pediat.*, 1977, 91, 3, 379—384.
COPHIGNON J., LUCENA J. — Les Meningites aiguës bacteriennes vues par le neurochirurgien, *Méd. et Hyg. (Genève)*. 1979, 37, 435—440.
* * * — Editorial — Forther conquest of the meningococcus, *New Engl. J. Med.*, 1977, 13, 721—722.

EIGL M., WEIPPL G. şi colab. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1974, 52, 2 635.
GAVRILĂ I. şi colab. — Meningitele în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
GEHANNO P., BOUTTIER C. — Meningites purulentes et ORL, *Méd. Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 430—432.
GOTTSCHLICH E., GOLDSCHNEIDER L., ARTENSTEIN M. — *J. exp. Med.*, 1969, 129, 1 385—1 395.
HEADINGS D., OVERALL J. — Outbreack of meningitis in a Newborn Intensive care Unit-caused by a single Escherichia coli K., *J. Pediat.*, 1977, 90, 1, 99.
HODES O., GRACE LEIDY — Meningitis caused by H. influenzae tip e, *J. Pediat.*, 1977, 91, 5, 844.
KAGAN B. — Antimicrobial therapy, W. B. Saunders Co., Philadelphia — Londra — Toronto, 1970.
KRIEGER P. S., GOTOFF S. -- Neonatal meningitis due to group C beta hemolitic streptococcus, *J. Pediat.*, 1977, 90, 103.
KWANG SIK KIM şi colab. — Meningitis caused by Neisseria meningitidis type W 135, *J. Pediat.*, 1978, 93, 8, 326.
MARINESCU C. I., BARBU D. — *Viaţa med.*, 1976, 25, 11, 527.
MANDAL B. — Cerebrospinal fluid in virus meningitis, *Brit. med. J.*, 1973, 2, 424.
MODAI J. — Pénétration des antibiotiques dans la L.C.R. *Nouvelle Presse méd.*, 1980, 9, 47, 3 615—3 620.
MONNET P. — Meningites suppurées à H. influenzae, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1979, 37, 408—414.
* * * — Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, *Morbidity and Mortality*, 1978, 27, 4, 25—31.
* * * — Bacterial meningites — United States, *Morbidity and Mortality*, 1978, 1979, 28, 24, 277.
* * * — Death from bacterial meningitis — United King, *Morbidity and Mortality*, 1974, 243.
MOZZICONACCI P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1971, 21, 26.
MUNFORD R. S. şi colab. — Eradication of carrige of Neisseria meningitidis in familis : a study in *Brazil J. inf. Dis.*, 1974, 8, 129, 644—649.
NEGOMIREANU T. şi colab. — Aspecte diagnostice ale meningitelor purulente, *Viaţa med.*, 1978, 25, 5, 219.
PEGGY C. FERRY — Computed cranial tomography in children. *J. Pediat.*, 1980, 96, 6, 916—962.
PELTOLA H. şi colab. — Clinical eficacy to meningococcus group A capsular polysacharide vaccin in children 3 months to 5 years of age. *New Engl. J. Med.*, 1977, 297, 13, 685—691.
SIBER G. şi colab. — Neonatal central nervous sistem infection due to Mycoplasma hominis, *J. Pediat.*, 1977, 90, 4, 625.
STATE DOINA, VOICULESCU M., TAINDEL CL., DANCU I., BURCEA HELGA — Diagnosticul etiologic rapid al meningitelor purulente prin contraimunelectroforează, *Viaţa med.*, 1980, 5, 205—210.
STOVRING J., SNYDER R. — Computed tomography in children bacterial meningitis. *J. Pediatr.*, 1980, 96. 5, 820—823.
TAINDEL CL. — *Viaţa med.*, 1969, 11, 747.
TAINDEL CL. — Cercetări privind diagnosticul, terapia şi evoluţia meningitelor purulente ale copilului, Teză de doctorat, I.M.F. — Bucureşti, 1969
TAINDEL CL. — *Viaţa med.*, 1969, 16, 1 105.
TAINDEL CL şi colab. — Meningite purulente ale nou-născutului. Particularităţi etiologice, clinice terapeutice şi evoluţie, *Pediatria (Buc.)*, 1980, 4, 335—342.
TAINDEL CL. şi colab. — Meningite purulente determinate de pneumococi rezistenţi la penicilina G, *Viaţa med.*, 1978, 11, 499.
TAINDEL CL., PREDESCU I. — *Viaţa med.*, 1980, 7, 1980, 305.
TAINDEL CL., PREDESCU I. — Infecţii ale sistemului nervos central, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.
TRUCKENDRODT H. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1978, 3, 190.

VIȚA ALLA, TURCU TATIANA — Probleme terapeutice suscitate de meningite și septicemii determinate de pneumococi rezistenți la penicilină, *Rev. med. chir., Iași*, 1978, 1, 166—167.
VOICULESCU M. — Boli infecțioase, ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981.
VOICULESCU M. și colab. — Sechele neuropsihice după meningite seroase acute. Cercetări clinice și electroencefalografice, *Viața med.*, 1970, 5, 201.
VOICULESCU M., BRĂILOIU-CIUGARIN MARIA — Meningite cu enterovirusuri, *Microbiologia (Buc.)*, 1977, 3, 149.
WARD J. și colab. — H. influenzae (study of secondary spread in household controls Meningitis). *New Engl. J. Med.*, 1979, 301, 3, 122.

10.6. ENCEFALITE ACUTE

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

10.6.1. DATE GENERALE

Encefalitele acute continuă să reprezinte o problemă importantă a patologiei infecțioase, prin incidența mare cu care apar pe toată suprafața globului, prin deosebita gravitate, constituind adevărate urgențe medicale, necesitînd diagnostic precoce și intervenție terapeutică promptă și intensivă, prin sechelaritatea de proporții ridicate, ca și prin mortalitatea apreciabilă.

Encefalitele — cu o mare diversitate etiologică, patogenică, clinică și histopatologică — ridică adeseori probleme dificile de încadrare, sistematizare și diagnostic pozitiv, pentru a le diferenția de gama largă a encefalopatiilor, de variate etiopatogenii (toxice, metabolice, hemodinamice) sau de suferința cerebrală, care însoțește meningitele purulente sau meningita tuberculoasă.

Delimitarea noțiunii și entității nozologice de encefalită. În cea mai condensată expresie, encefalitele reprezintă inflamații acute ale creierului, de etiologie primordial infecțioasă. Ele se includ în domeniul cuprinzător al encefalopatiilor, înțelegînd prin acest termen orice gen de afectare a encefalului, cu un complex simptomatic polimorf, care exprimă o suferință difuză a encefalului, determinată de cauze variate. Encefalitele reprezintă aprox. 1/10 din totalul encefalopatiilor.

Encefalitele autentice primitive virale sînt determinate, cel mai adesea, de invazia directă și distrugerea țesutului cerebral de către un virus multiplicat activ, pe cînd encefalopatiile acute survin în marea majoritate a cazurilor în cursul evoluției a variate afecțiuni extracerebrale, ca o complicație a acestora.

Encefalozele, sinonime cu „encefalitele neinfecțioase“ prezintă multiple mecanisme etiopatogenice (intoxicații, factori fizici, reacții alergice, come metabolice : uremică, hepatică, diabetică), domeniul lor suprapunîndu-se evident cu cel al encefalopatiilor propriu-zise și lăsînd în afară encefalitele. Într-un sens mai restrîns, prin encefaloză se înțelege doar complexul de tulburări determinate de hipoxie, accepție care are de asemenea corespondent în contextul encefalopatiilor.

Diagnosticul de „sindrom encefalitic“ este formulat de multe ori în practica medicală curentă, la primul contact cu manifestările neuropsihice ale unui bolnav, cînd nu este posibilă enunțarea unui diagnostic cert. Acest sindrom traduce o suferință a encefalului (indiferent de cauză, patogenie și substrat anatomopatologic), fiind evident mai largă decît cea de encefalită și relativ superpozabilă aceleia de encefalopatie, în general.

Formularea diagnostică de „suspiciune de encefalită“ este preferabilă aceleia de „sindrom encefalitic“.

Encefalitele acute reprezintă inflamații acute nesupurate ale encefalului, produse de agenți etiologici multipli, în primul rînd virusuri, care pot acționa fie direct asupra celulei nervoase, fie prin declanșarea de reacții antigen-anticorp, fie prin exercitarea unui efect toxic asupra parenchimului cerebral, sau prin însumarea acestor mecanisme, manifestate clinic prin tulburări difuze de intensitate variabilă ale funcțiilor cerebrale.

Dacă se asociază un proces infecțios medular, diagnosticul este de *encefalomielită*. Dacă procesul infecțios cuprinde întregul ax cerebrospinal, se realizează o *nevraxită*.

10.6.2. CLASIFICARE

Clasificarea anatomopatologică :

— *Polioencefalite* (leziunile cerebrale predomină în substanța cenușie).

— *Leucoencefalite* (leziunile predomină în substanța albă).

— *Panencefalite* (leziunile sînt diseminate în substanța cenușie și în substanța albă).

Clasificarea patogenică :

— *Encefalite primare* sau *primitive* (reprezintă manifestarea unică, esențială și izolată a infecției respective).

— *Encefalite secundare* (apar ocazional în cursul unor boli infecțioase generale sau consecutiv diverselor vaccinări).

Clasificarea după circumstanțe de apariție :

— *Encefalite infecțioase*. Acestea pot fi : *precoce* sau *de incubație-invazie* (apar înaintea perioadei de stare a bolii respective, de ex., în rujeolă, varicelă, oreion, vaccină), *parainfecțioase* (evoluează concomitent cu perioada de stare a unei boli infecțioase) și *postinfecțioase* (apar în convalescența unor boli infecțioase).

— *Encefalite neinfecțioase* (encefalitele alergice vaccinale și postvaccinale, care apar consecutiv aplicării unor procedee de imunizare activă).

Clasificarea epidemiologică :

— *Encefalite epidemice* (unele sezoniere).

— *Encefalite sporadice*.

Clasificarea etiologică (cea mai importantă) :

— *Encefalite virale* (cele mai autentice, mai frecvente și mai importante).

— *Encefalite cu alte microorganisme* (rickettsii, bacterii, fungi, protozoare, metazoare).

Encefalite virale :

— *Encefalite* *primare, cu virus identificat* (encefalite cu *arbovirusuri* sau, mai actual, cu *togavirusuri ;* encefalita sau encefalomielita cu *virus rabic).*

— *Encefalite uneori posibil primare, cu alte virusuri :*

● *encefalite cu picornavirusuri* (encefalita cu virusul encefalomiocarditei) ;

● *encefalite cu ortomixovirusuri* (encefalita gripală, excepţional posibil primară la copil) ;

● *encefalite cu paramixovirusuri* (virus rujeolic, virus urlian) ;

● *encefalite cu herpetoviridae* (encefalite cu virus herpetic ; encefalite cu virusul citomegalic, cu virusul varicelozosterian, cu virusul Epstein-Barr).

— *Encefalite primare cu virus neidentificat (encefalita letargică* sau *encefalita epidemică* sau *boala von Economo).*

— *Encefalite probabil virale* cu virusuri inconstant izolate, încă neclasabile *(encefalite primare sporadice ale copilăriei :* psihotice, convulsivant-comatoase, pseudotumorale şi altele ; multe din encefalitele copilului de etiologie nedeterminată ar putea fi incluse în această categorie).

— *Encefalite corelate cauzal sau circumstanţial etiologiei virale :*

● *encefalite secundare,* excepţional *primare,* apărute în cursul unor boli virale generale (rujeola, gripa, oreionul, varicela, citomegalia, mononucleoza infecţioasă, coriomeningita limfocitară, adenoviroze) ;

● *encefalite secundare sau alergice demielinizante acute,* apărute după infecţii virale (postgripală, postrujeolică, posturliană, postvariceloasă, postrubeolică etc.) ;

● *encefalite secundare* sau *alergice demielinizante acute,* apărute după imunizări antivirale (după vaccinare antivariolică, după vaccinare antirabică, după vaccinare antipoliomielitică, după vaccinare antirujeolică).

— *Encefalite şi encefalopatii cu evoluţie lentă,* determinate de *virusurile lente* („slow-viruses") *convenţionale* (virusurile encefalopatiilor subacute spongiforme).

Encefalite asociate infecţiilor cu alte microorganisme decît virusuri : *encefalite secundare,* asociate cu infecţii cu microorganisme din genul *Chlamydia ; encefalite secundare,* asociate cu infecţii cu microorganisme din genul *Rickettsia,* reprezentînd adesea o complicaţie a infecţiilor respective.

Encefalite bacteriene :

— *Encefalita din meningitele purulente* (mai ales pneumococică şi listeriană).

— *Encefalita din meningita tuberculoasă* şi *meningita cărbunoasă* (L.C.R. hemoragic). Acestea sînt de fapt meningoencefalite.

— *Encefalitele metastatice,* prin microembolii microbiene, microabcese şi vascularită (septicemii, endocardita lentă).

— *Encefalitele* cu *mecanism patogenic complex,* bacterian, toxic, alergic, vascular (encefalitele secundare din tusea convulsivă, scarlatină, febra tifoidă, bruceloză etc.).

— *Encefalitele* din *infecții cu spirochete* (leptospiroză, sifilis).

10.7. ENCEFALITE ACUTE PRIMARE VIRALE

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

Encefalitele acute primare virale reprezintă grupul cel mai important al encefalitelor acute umane.

Caractere generale :

— clinic, boală independentă, de sine stătătoare, nu o complicație a unor boli autonome ;

— etiologic, provocată de virusuri neurotrope sau cu potențial neurotrop ;

— histologic, caractere de polioencefalită pură sau mixtă (polioleucoencefalită), atingerea neuronală fiind consecința neurotropiemului electiv al virusului.

10.7.1. PATOGENIE

Evoluția procesului patogenic include, în marea majoritate a situațiilor, următoarele *etape :*

— creșterea, multiplicarea, replicarea sau sinteza virionilor, la nivelul porții de intrare ;

— revărsarea în sînge și realizarea viremiei ;

— invadarea variatelor organe ale economiei, între care și sistemul nervos central. Pentru a ajunge la sistemul nervos central, virusul trebuie să străbată sistemul denumit bariera hematoencefalică. Pătrunderea virusului în celulele cerebrale susceptibile și afectarea unui număr suficient al acestora provoacă apariția simptomatologiei encefalitice.

Poarta de intrare, variabilă în raport cu agenții patogeni, se realizează prin cîteva modalități, și anume :

— inocularea, care se poate efectua prin mușcătură de animal (de ex., rabia) sau de insectă (căpușă, în cazul unor encefalite cu arbovirusuri), prin înțepătură (țînțari, în alte encefalite arbovirale), prin accidente de laborator ;

— inhalarea sau aspirarea de material infectant (de ex., urlian) ;

— pătrunderea virusului cu sîngele matern prin placentă, în cursul vieții intrauterine (rubeolă, citomegalie) ;

— ingerarea de material infectant ;

— deglutiția de secreții vaginale infectante, după ruperea membranelor și în timpul expulsiei.

La nivelul diferitelor porți de intrare în organism, are loc prima etapă de creștere, replicare sau resinteză a virionului, realizîndu-se așa-numita multiplicare primară a virusurilor, porțile sau locurile de pătrundere ale virusurilor în organism avînd și rolul de teritorii primare de multiplicare. După ce se atinge un nivel corespunzător, privind cantitatea de virus acumulată local, începe cursa acestuia în organism.

Căile de propagare de la poarta de intrare la sistemul nervos central :

— *Calea hematogenă* constituie principala modalitate de invazie și difuzare a virusurilor către și la nivelul sistemului nervos central și al L.C.R., în cursul infecțiilor naturale encefalitogene.

— *Calea nervoasă* reprezintă, de asemenea, o cale prin care virusurile difuzează către sistemul nervos central, prin propagare de-a lungul nervilor periferici, demonstrată pentru virusurile rabic și herpes simplex și cel poliomielitic, dar numai în condiții speciale (după amigdalectomie). Transmiterea pe cale nervoasă ar fi posibilă pe 3 subcăi : axonii, limfaticele și spațiile tisulare dintre fibrele nervoase individuale.

— *Calea olfactivă* reprezintă o altă cale de propagare a virusurilor către encefal, de mai mică importanță decît cea hematogenă, admisă pentru difuzarea virusurilor poliomielitice, herpes simplex și arbovirusurilor encefalitogene.

— *Calea transplacentară* pune problema posibilității sau imposibilității trecerii virusurilor neuroencefalitogene prin placentă, problemă care este încă foarte departe de a fi soluționată.

— Modalități *perinatale* de transmitere a infecției se realizează prin transmiterea infecției la pasaj, în timpul expulsiei (infecția herpetică), ca și prin transmiterea postnatală, virusul putînd pătrunde pe cale ombilicală sau printr-o plagă cutanată.

Mecanisme de apărare a organismului față de invazia virală a sistemului nervos central. Infecțiile și îmbolnăvirile manifeste ale sistemului nervos central sînt rare, deoarece există mecanisme de apărare a organismului-gazdă.

Bariera hematoencefalică. Există 3 bariere distincte în sistemul nervos central : bariera sînge → L.C.R. (în plexurile coroide și în pia mater), bariera L.C.R. → creier (în membranele ventriculare și piale ale suprafețelor creierului), bariera sînge → creier (pereții capilarelor din creier și din membrana pia mater glială). Cercetări recente au demonstrat că toate aceste 3 bariere aparțin de fapt unui singur sistem de barieră, cu funcții multiple, complexe. „Bariera" își exercită rolul în fiziologia și în fiziopatologia generală (nu numai infecțioasă) a encefalului.

Reacția perivasculară, cu infiltrat de mononucleare, însoțește de obicei liza celulară, dar această reacție inflamatorie nu apare întotdeauna ca un răspuns secundar față de necroza celulară.

Cercetări actuale arată că celulele, care formează manșoanele perivasculare, sînt monocite nu limfocite. Răspunsul inflamator la infecția virală variază de la virus la virus și de la gazdă la gazdă ; el poate fi dramatic, cu celule polimorfonucleare și chiar hemoragie masivă sau, dimpotrivă, poate fi total șters sau nedetectabil, realizîndu-se astfel un întreg spectru de reacții inflamatorii.

Anticorpii specifici reprezintă mecanismul major de apărare față de infecție. În mod cert, anticorpii au un rol important în prevenirea reinfecției, ca și în limitarea cursului bolii.

Interferonul, un alt element de apărare, este format rapid de către celulele afectate ale organismului sau ale țesutului infectat cu virus. Nu neutralizează virusul, dar interferează secvența obișnuită a ciclurilor, care concură la resintetizarea virionului de către alte celule sau grupe de celule infectate și deci neinteresate direct.

Interferonul, eliberat de celulele primare formatoare poate circula și ajunge în diferite organe (așa-numite organe-țintă, între care și creierul), conferindu-le acestora protecție față de infecții ulterioare.

Inhibitorii nespecifici ai virusurilor, care există în serul normal și în secreții (de ex., lizozimul), ca și inactivarea prin căldură (febră) a virusurilor trebuie să fie incluse în seria elementelor de apărare a organismului.

Mecanismele de apărare de la nivelul celular sînt probabil de cea mai mare importanță în limitarea difuzării virusurilor către sistemul nervos central. Sistemul reticuloendotelial reprezintă o barieră majoră în calea diseminării infecției. Macrofagele, mobilizate la nivelul porții de intrare inițiale, pot îngloba virusul, lichidînd infecția, înainte ca viremia să se dezvolte.

10.7.2. HISTOPATOLOGIE

Procesul inflamator domină tabloul histopatologic (hiperemie, exsudat plasmatic și eritrocitar, infiltrate intra- și extraadvențiale, infiltrate ale pereților vasculari, proliferare glială localizată și difuză).

Infiltratele perivasculare se observă în jurul venelor mici și mijlocii și se compun mai ales din limfocite, cîteva histocite și plasmocite.

Reacțiile gliale apar în jurul neuronilor alterați, împrejurul vaselor sau la nivelul zonelor de micronecroză, interesînd elementele constituente ale nevrogliei.

Necrobioza însoțește procesul inflamator. Neuronofagia este prezentă în grade variate și în locuri diferite în diverse encefalite și ar fi în special opera microgliei.

Prezența incluziilor este reclamată de unii ca argument necesar pentru diagnosticul anatomopatologic de encefalită virală.

Cu *tehnica electronooptică* s-a constatat :

— Leziunile nucleare evoluează variat conducînd la degenerescență granulară difuză și într-un stadiu mai avansat se produce dezintegrarea nucleului.

— Leziunile nucleolului (hipertrofie, vacuolizare, fragmentarea nucleolemiei, degenerescență granulară) sînt variabile : uneori, își păstrează multă vreme structura normală, alteori (encefalita de West-Nil) este afectat precoce.

— Citoplasma, într-un prim stadiu, prezintă variații importante în densitatea ribozomilor, care sînt foarte numeroși în zona perinucleară ; mai tîrziu numărul lor scade, în funcție și de dezvoltarea procesului de sinteză și de multiplicarea virală. O particularitate inconstantă, dar specifică encefalitelor virale, ar fi formarea de numeroase vacuole mici intracitoplasmatice, cu un diametru de 50—80 nm.

Mitocondriile rămîn mult timp indemne și numai cînd celula este grav afectată ele se aglomerează, se răresc și uneori se tumefiază. Neurofilamentele sînt puțin modificate ; în celulele în cromatoliză, ele formează uneori fascicule groase, dispuse în contact cu nucleul sau la marginea celulei.

— Dendritele prezintă anomalii de acelaşi ordin ca şi perikarionul, dar mult mai puţin exprimate. Axonii nu arată decît în mod excepţional imagini de leziuni primare, deoarece degenerescenţa walleriană este consecutivă distrucţiei neuronale.

Fagocitarea neuronilor distruşi se realizează prin înglobarea resturilor neuronale de către prelungirile macrofagelor sau prin alipirea unui macrofag de la un neuron.

Leziunile vasculare se traduc prin modificări endoteliale izolate sau asociate cu fenomene de perivascularită.

Reacţiile perivasculare se arată diferite de la o encefalită la alta. În encefalitele cu enterovirusuri, se observă mai ales polinucleare. Limfocitele au fost observate, de asemenea, în bazală şi par să provină prin diferenţiere din elementele pericelulare.

Leziunile meningiene, sub forma unei meningite difuze sau localizate, au fost observate în encefalitele virale.

Ependimul este indemn, alterările începînd împrejurul vaselor subependimare şi în nevroglia vacină.

10.7.3. TABLOU CLINIC

După o incubaţie variabilă, *debutul* este brusc, cu hipertermie (39—40°), alterarea stării generale, la care se adaugă semne neuropsihice : cefalee, tremurături, agitaţie, somnolenţă, alternanţă de agitaţie şi somnolenţă, diverse grade de obnubilare, uneori convulsii (la copil).

În *perioada de stare*, sînt caracteristice semnele de afectare a encefalului şi anume :

— *Tulburări psihice* : obnubilare, confuzie, dezorientare în timp şi spaţiu, delir, halucinaţii, vorbire incoerentă, ţipăt encefalitic, stare de agitaţie psihomotorie sau depresie şi somnolenţă, comă de diverse grade (comă de gradul I, vigilă ; comă de gradul II, medie, cu abolirea răspunsului la excitanţii verbali ; comă de gradul III, carus sau profundă, cu inconştienţă şi inexcitabilitate totale ; comă de gradul IV sau comă depăşită).

— *Tulburări neurologice* : convulsii tonico-clonice, generalizate sau localizate, de diferite frecvenţe şi intensităţi, pînă la convulsii subintrante : manifestări cortico-subcorticale (deviere conjugată sau disociată a ochilor şi capului, prin afectarea căilor oculocefalogire, apraxie, mutism akinetic, nistagmus, trismus, bruxism) ; semne piramidale, cu distribuţie variată (hemiplegie sau hemipareză spastică, mai rar tetraplegie, paraplegie, monoplegie) ; semne extrapiramidale (tulburări de tonus muscular, hipertonie, contractură ceroasă, facies imobil exemplificînd aşa-numita rigiditate parkinsoniană, diskinezii variate, mioclonii, mişcări coreoatetozice) ; semne cerebeloase (tulburări de echilibru, mers ebrios, titubant, ataxie, tremurături intenţionale, disritmie, hipermetrie, adiadococinezie) ; semne de afectare a trunchiului cerebral (paralizii de nervi cranieni anteriori prin afectare intranevraxială — paralizii oculare, paralizii faciale — însoţite de modificări de sensibilitate trigeminală, scăderea acuităţii vizuale, hipoacuzie, paralizii de nervi cranieni posteriori, cu tulburări de deglutiţie şi fonaţie, tulburări respiratorii și circulatorii, fenomene vasomotorii, transpirații profuze, lăcrimare, rigiditate prin decerebrare).

Asocierea diferitelor semne neuropsihice din perioada de stare constituie *sindromul encefalitic.*

În raport cu cele 2 grupe principale de semne, se disting următoarele *forme clinice* ale encefalitelor :

— *forme predominant psihice* (forma comatoasă, forma psihotică) ;

— *forme predominant neurologice* (forma convulsivantă sau epileptiformă, forma paralitică, forma cerebeloasă, forma diskinetică, hiperkinetică, encefalita de trunchi cerebral, forma cu afectare de nervi cranieni, forma pseudotumorală) ; există și forme de trecere între aceste două grupe (forma convulsivant-comatoasă) ;

— *forma meningiană* (sindrom meningian prezent, modificări moderate de L.C.R.) ;

— *forma encefalomielitică,* în care se asociază sindromul encefalitic cu sindromul mielitic (tipul centroperiferic, întîlnit în encefalomielitele demielinizante acute, în panencefalita sezonieră de primăvară-vară rusă sau de taiga, ca și în forma joasă a encefalitei letargice).

10.7.4. ENCEFALITE ACUTE PRIMARE CU ARBOVIRUSURI

Aceste encefalite reprezintă grupul principal al encefalitelor acute primare virale, cele mai autentice encefalite și indiscutabil primare.

Arbovirusurile (arthropod-borne, transmise prin artropode) sînt în număr de peste 350, din care aprox. 80 sînt patogene pentru om. Cele mai importante sînt în grupul *togaviridae* (au o „mantie" exterioară), cu 2 genuri : *alfavirusuri* (fost grup A) și *flavivirusuri* (fost grup B). Alte două grupuri *bunyaviridae* (fost grup C) și *California* provoacă și ele encefalite umane.

Arbovirusurile au dimensiuni mici : 40—60 nm pentru alfavirusuri, 30—40 nm pentru flavivirusuri și 90 nm pentru bunyaviridae. Conțin ARN și posedă o membrană exterioară, un înveliș alcătuit din lipide. Se compun dintr-un nucleotid, înconjurat de o nucleocapsidă cu simetrie cubică sau elicoidală.

În enorma lor majoritate, *în practica medicală actuală,* encefalitele virale în ansamblu, ca și cele arbovirale în particular, rămîn de etiologie nedeterminată. Și aceasta, în primul rînd, pentru că izolarea unui arbovirus este deosebit de laborioasă. Testele serologice ar putea fi mai larg folosite, în condițiile existenței unor laboratoare de virusologie, profilate pe probleme de diagnostic.

Cel mai adesea, însă, clinicianul și medicul practician se află în situația de a formula diagnosticul de encefalită primitivă virală pe baza simptomatologiei clinice manifeste.

Epidemiologic, criteriul teritorial, proveniența bolnavului din mediul rural și din zonele împădurite constituie un prim indiciu de diagnostic. De asemenea, sezonalitatea, care reflectă biologia agentului vector (căpușe, țînțari) poate constitui un indiciu.

10.7.4.1. EPIDEMIOLOGIE

Encefalitele cu arbovirusuri sînt *zoonoze*, întrucît infecția omului reprezintă un incident întîmplător, intercalat în ciclul natural al circulației acestor virusuri în natură, de la un vertebrat la altul, prin intermediul unui artropod.

Răspîndire. Există pe toate continentele, în funcție de prezența rezervorului de virus și a agenților vectori (căpușe, țînțari).

Rezervorul de arbovirusuri este constituit de: animale sălbatice (iepuri, șoareci, arici, lilieci etc.), mamifere domestice (cai, porci, ovine, caprine), păsări (vulturi, vrăbii, fazani, arici, lilieci). Nimfele de căpușe *(Ixodes)* asigură hibernarea virusurilor. Păsările migratoare au un rol important în circulația arbovirusurilor, prin transportarea lor din regiunile calde, unde iernează, în zonele temperate, în care se întorc primăvara.

Transmitere. În grupul european principal al encefalitelor cu arbovirus de căpușe, ocupația forestieră, incidența maximă în iulie-august sînt în raport direct cu ecologia căpușei vectoare, în principal *Ixodes ricinus*. Plimbările în parcuri, în păduri, în regiuni rurale învecinate orașelor, vînătoarea și pescuitul pot constitui ocazii de infectare prin căpușe: de asemenea, căpușele pot fi vehiculate în orașe prin plante și flori, după cum pot parazita animalele de casă.

Este posibilă și transmiterea virusului encefalitei de căpușe pe cale alimentară, prin lapte. Transmiterea prin lapte poate determina îmbolnăviri sporadice sau mici epidemii în timpul iernii. Această transmitere s-a dovedit realizabilă, nu numai prin lapte de capră, cum se presupunea inițial, ci și prin lapte de oaie și vacă, ca și prin derivate de lapte (smîntînă, unt, brînză, iaurt), în special provenite din lapte de capră și nepregătite la cald.

Calea de transmitere aerogenă, prin aspirarea de aerosoli infecțioși, este posibilă la personalul de laborator și la cei care lucrează cu animale infectate.

Pe teritoriul țării noastre, circulă flavivirusuri. În nord-est predomină encefalita rusă de primăvară-vară; în sud-vest și sud-est predomină encefalita West-Nil. Este prezentă, de asemenea, encefalita Europei Centrale transmisă prin căpușe.

Patogenie. Virusul pătrunde în organism în principal, prin *inoculare transcutanată*, prin înțepătura sau mușcătura artropodului infectat. Pe cale limfatică și sanguină, virusul ajunge în celulele sistemului reticuloendotelial, unde se multiplică. De aici, virusul reintră în curentul sanguin, realizînd o viremie, care duce la dispersarea lui în diferite organe (ficat, plămîni, miocard, sistem nervos central).

10.7.4.2. TABLOU CLINIC

Incubația este în medie de 4—14 zile (extreme 2—21 de zile).

Debutul este, de obicei, brusc cu febră ridicată, cefalee, vărsături, amețeli, tremurături, semne meningiene.

În *perioada de stare*, se adaugă agitaţie, somnolenţă, convulsii (în special la copil), obnubilare, dezorientare, delir, tulburări de vorbire, apatie, stupoare, comă de diverse grade ; uneori, apar paralizii şi incoordonare motorie. Febra înaltă, uneori de aspect bifazic, durează 4—6 zile şi scade apoi treptat.

În L.C.R., care este clar, se constată 10—200—500 elemente/mm^3, în imensa majoritate mononucleare. Glicorahia este normală sau uşor crescută. În unele cazuri, L.C.R. este nemodificat.

Durata bolii este de la 10 zile la cîteva săptămîni.

Evoluţia este variabilă ; în multe cazuri favorabilă, în special în forma meningiană frustă, abortivă. În 10—20% din cazuri, moartea survine în cîteva zile în formele hiperpiretice.

O proporţie însemnată dintre bolnavi rămîn cu *sechele neuropsihice :* tulburări de comportament, instabilitate emotivă, tremor, rigiditate, paralizii spastice, atrofii musculare, întîrziere mintală la copii.

Pentru profilaxie, vezi cap. *10.7.11.*

10.7.4.3. ENCEFALITA DE CĂPUŞE DIN EUROPA CENTRALĂ

A fost diagnosticată în ultimele 3—4 decenii în Cehoslovacia, Austria, Ungaria, România, Iugoslavia, Bulgaria (7), Polonia, R. D. Germană, R. F. Germania, Ţările Scandinave, Franţa, Spania, zonele vestice ale U.R.S.S. Agentul cauzal este un *flavivirus* (arbovirus din grupul *A*).

Transmiterea se face prin muşcătura căpuşei *Ixodes ricinus*, care se infectează de la rozătoare, mamifere, păsări, toate constituind rezervorul natural de virus. În mod secundar, flavivirusul se poate transmite prin lapte, pe cale digestivă, sau prin inhalarea de material contaminat. Nu se transmite de la om la om.

Receptivitatea este generală pentru toate vîrstele, mai mare pentru copil şi pentru ambele sexe.

Infecţia, atît prin forme tipice, cît şi prin forme uşoare, fruste, abortive sau inaparente clinic, este urmată de *imunitate* durabilă.

Incubaţia este, în medie, de 7—15 zile.

Debutul este cel mai adesea acut cu frison, febră, cefalee pronunţată, uneori cu prostraţie, senzaţie de greutate în membrele inferioare, tulburări gastrointestinale sau manifestări catarale rinofaringiene.

Faza encefalitică propriu-zisă se instalează brusc, cu frisoane, hipertermie, cefalee atroce frontală şi retrooculară, fotofobie, diplopie, greţuri, vărsături, ameţeli, hipoacuzie, tremurături (mai ales statice, dar şi intenţionale) ale mandibulei, bărbiei, limbii, membrelor superioare, vorbire tremurată ; uneori hipotermie, colaps, la copii convulsii. Psihicul este întotdeauna afectat, dar în grade diferite : bradipsihie, afazie temporară, dezorientare, confuzie mintală, delir, halucinaţii, hipersomnie, inversare a ritmului nictemeral. Coma este mai rar întîlnită.

Simptomatologia polimorfă a fazei nervoase a encefalitei centro-europene cu arbovirusuri s-a sistematizat în *forma encefalitică* şi *forma encefalomielitică*, care sînt principalele forme.

10.7.4.4. ENCEFALITA CU VIRUS DE CĂPUȘE TRANSMIS PRIN LAPTE

Incubația este de 10—14 zile.

Febra din primul stadiu durează aprox. 1 săptămînă, iar stadiul intercalar durează 8 zile.

Faza neurologică debutează cu febră, cefalee, vărsături, prezentînd apoi tulburări de somn, diplopie, sindrom meningian, L.C.R. moderat hipertensiv, cu hiperalbuminorahie și limfocitoză de la cîteva zeci la cîteva sute de elemente/mm^3. Simptomatologia vegetativă se manifestă prin hiperhidroză, acrocianoză, acroparestezii. Copiii au prezentat un tablou clinic asemănător, deosebit numai prin sindromul meningian mai pronunțat și prin frecvența mai mare a tipului inversat de somn.

Sechelele nu sînt rare și persistă mulți ani, mai frecvente fiind tulburările extrapiramidale.

În țara noastră, s-au descris encefalite, sigur și probabil cu virus de căpușe transmise cel mai adesea prin mușcătura de insectă, mai rar prin consum de lapte crud (de oaie), care se pot încadra în variatele forme clinice observate în țările vecine și în Europa Centrală.

Aceste encefalite au fost mai frecvent întîlnite în zonele păduroase din Maramureș, nordul și vestul Transilvaniei (țara Crișurilor), aceasta din urmă avînd contingențe cu encefalitele descrise în Ungaria, la granița cu România. De asemenea, s-au observat în Bucovina, în regiunile cu păduri de foioase din Moldova, împrejurul orașului Brașov, în zonele subcarpatice și în regiunile împădurite de pe valea Lotrului, în cele de la poalele munților Făgăraș, din bazinul rîului Argeș. Cazuri mai rare s-au înregistrat în unele zone de cîmpie, mai mult sau mai puțin împădurite.

10.7.4.5. ENCEFALITA DE ȚINȚAR ÎN EUROPA

Această encefalită *transmisă prin țînțar,* a fost semnalată în țara noastră, ca și în diferite alte zone și țări din Europa (Palatinat-Renania, Slovacia, Ungaria, Albania, Iugoslavia, Belgia, Italia). S-a izolat ca agent etiologic *virușul de Tahina.* Îmbolnăvirile apar vara, în populația de la periferia satelor și orașelor, deci în apropierea cîmpului. Evoluția este, de obicei, favorabilă, cu vindecare fără sechele și letalitate mică.

10.7.4.6. ENCEFALITA VERNO-ESTIVALĂ RUSĂ SAU DE TAIGA

A fost diagnosticată în regiunea siberiană a U.R.S.S. Este provocată de un *flavivirus,* transmis la om prin înțepătura căpușei *Ixodes persulcatus.* Are focalitate naturală în diferite regiuni păduroase. În infecția prin mușcătură de căpușe, boala este în general *gravă,* cu letalitate mare (20—30%) și sechelaritate neuropsihică importantă.

Incubația medie este de 7—10 zile.

Debutul este brusc.

În *perioada de stare,* febra se menține 8—14 zile, însoțită de stare de rău, cefalee intensă, semne meningiene, dureri musculare generalizate, tulburări intestinale, diverse grade de alterare a conştienţei cu obnubilare, dezorientare, delir, stare confuzională. Uneori, evoluează bifazic şi cu o primă fază de aspect „gripal", urmată după 3—4 zile (maximum 8), de aparentă sănătate, de al doilea episod febril, asociat cu fenomene nervoase severe.

10.7.4.7. ENCEFALITA SCOŢIANĂ (looping-ill)

Apare în Europa, determinată de un *flavivirus*, producîndu-se ca o infecţie de laborator sau naturală, boala fiind cunoscută nu numai la oaie, ci şi la om. Se diferenţiază prin constanţa tulburărilor de echilibru, ataxie, pareze de nervi cranieni, obnubilare, uneori aspect de poliomielită. Are o evoluţie mai uşoară, adeseori bifazică.

10.7.4.8. ENCEFALITA ECVINĂ DE VEST

Este răspîndită pe aproape întreg teritoriul S.U.A., în sudul Canadei şi în Argentina. Apare în timpul verii, în mediul rural, afectînd în special copiii.

Incubaţia este de 5—20 de zile.

Debutul este brusc, cu febră, cefalee, somnolenţă, tulburări gastrointestinale.

În *perioada de stare*, se adaugă mialgii, letargie, ataxie, tremor, convulsii, amnezie, tulburări mintale. Lipsesc paraliziile, iar L.C.R. prezintă o pleiocitoză moderată (10—400 de elemente/mm^3), cu predominanţă de polimorfonucleare iniţial şi apoi mononucleare. Deseori rămîn *sechele*.

Mortalitatea, după epidemii, a fost de 8—15%.

10.7.4.9. ENCEFALITA ECVINĂ DE EST

Apare mai rar la om şi este mult mai *gravă*. Are sezonalitate similară.

Evoluţia clinică este *bifazică*, iar în *faza neuroencefalitică* bolnavul prezintă : somnolenţă, comă, rigiditate extrapiramidală, paralizii spastice, fibrilaţie musculară, uneori convulsii, ptoză palpebrală, nistagmus, fenomene oculogire. Durata simptomatologiei poate fi între 1 zi şi 3 săptămîni. În L.C.R., se constată pleiocitoză (pînă la 1 000 elemente/mm^3), cu polinucleoză la început, iar ulterior cu mononucleare.

Letalitatea se ridică pînă la 65%, iar 50% din cei care supravieţuiesc prezintă sechele importante.

10.7.4.10. ENCEFALITA DE SAINT-LOUIS

Este provocată de un *flavivirus*, transmis de variate specii de *Culex*. Este epidemică şi endemică în S.U.A. şi Trinidad, afectînd mai ales persoane de peste 45 de ani.

Evoluția este *bifazică*, prezentînd clinic deficite cerebrale de focar (hemipareză, afazie), sindrom cerebral acut (delir, confuzie), tulburări excitomotorii (convulsii, tremurături), hiperreflexie tendinoasă, abolire de reflexe cutanate, Babinski inconstant. Sînt și forme cu aspect de meningită seroasă acută. Majoritatea sînt infecții inaparente.

Letalitatea variază de la 10—20% pînă la 36% la persoanele peste 65 de ani.

10.7.4.11. ENCEFALITA JAPONEZĂ B

Este provocată de un *flavivirus*, transmis prin țînțari *(Aedes* și *Culex)*, de la un rezervor de virus, constituit din animale domestice și păsări. Apare estivo-autumnal, în zona temperată, în tot cursul anului, în ținuturile calde. Apare mai frecvent la preșcolari și la persoanele peste 50 de ani. Se manifestă prin sindrom extrapiramidal (hipo- și hiperkinezie, hipertonie, rigiditate), sindrom piramidal, paralizii oculare, faciale sau ale extremităților, sindrom apatic, sindrom cerebral acut (delir), tulburări psihice și intelectuale, tulburări vegetative.

Sechelele, în special anomalii de caracter, tulburări de comportament, nu sînt foarte rare. Se vorbește de un stadiu subcronic și cronic al bolii.

Letalitatea este mare (30—45%), fiind o encefalită *severă*.

10.7.5. ENCEFALITE ACUTE PRIMARE CU ETIOLOGIE NEPRECIZATĂ, PROBABIL VIRALĂ

10.7.5.1. ENCEFALITA LETARGICĂ (encefalita epidemică, boala von Economo)

Aceasta este prima encefalită recunoscută cu caracter epidemic. Se presupune că agentul etiologic este un *virus*. Boala apare mai frecvent iarna și primăvara. Afectează mai ales adulții tineri. Se transmite pe *cale aerogenă*.

Anatomopatologic, se constată leziuni degenerative și inflamatorii, predominant în ganglionii bazali, mezencefali și cerebel, deseori și în cortex.

Incubația este de 4—14 zile.

Tabloul clinic este foarte polimorf, incluzînd forme clinice variate, de la cele ușoare (aspect „gripal"), la cele mai severe, cu mortalitate ridicată. Debutul este brusc cu febră, cefalee, semne meningiene, vărsături și tendință la somnolență, accentuată pînă la stupoare sau letargie, care durează zile sau săptămîni. Sînt frecvente fenomenele extrapiramidale (hipertonie musculară, mișcări coreoatetozice, mioclonii, inexpresivitate). Uneori, există tulburări psihice : dezorientare, bradipsihie, halucinații, neliniște motorie, mișcări automate.

Forme clinice : forma cu somnolență și oftalmoplegie, forma hiperkinetică, forma akinetică, forme atipice meningiene sau cu sughiț (singultus epidemicus).

Evoluția este severă, cu mortalitate de 20—30%. Parkinsonismul postencefalitic apare la 1/3 din foștii bolnavi și este predominant asociat cu această encefalită, neobservîndu-se după alte encefalite virale.

10.7.6. ENCEFALITE ACUTE, UNEORI POSIBIL PRIMARE, CU ALTE VIRUSURI

10.7.6.1. ENCEFALITE ACUTE CU ENTEROVIRUSURI

După unii autori, encefalitele enterovirale sînt situate la graniță, între encefalitele primare și cele secundare.

Encefalita poliomielitică a devenit o raritate după vaccinarea antipoliomielitică în masă cu vaccin cu virus viu atenuat, care a determinat scăderea pînă la dispariție a virusurilor poliomielitice sălbatice din circulație.

Encefalitele cu virusuri Coxsackie apar mai des la nou-născuți și la sugarii mici, manifestîndu-se în special prin paralizii izolate de nervi cranieni. S-au constatat paralizii izolate de oculomotori, ceea ce am observat și noi, și care ar putea constitui un indiciu orientativ de relativă valoare spre etiologia coxsackiană. S-au descris aspecte variate, de la neuroinfecții fruste la tablouri clinice cu convulsii generalizate sau cu agitație psihomotorie, cu mișcări coreiforme, mișcări dezordonate ale membrelor superioare sau, dimpotrivă, cu hipertonie generalizată, ca și forme comatoase, determinate mai ales de virusuri Coxsackie din grupul *B*.

Encefalitele cu virusuri ECHO. Îndreaptă atenția către această etiologie prezența mișcărilor coreiforme, asociate cu paralizie facială sau cu comă, ataxia acută cerebeloasă, tulburările encefalitice difuze, asociate cu paralizii parcelare și fugace ale membrelor.

Encefalitele cu enterovirusuri nou-izolate, numerotate *68, 69, 70* și *71*, prezintă o patogenitate variată pentru sistemul nervos central. Pe lîngă meningită seroasă acută (cea mai frecventă) și boală paralitică, pot determina și encefalită ; în special enterovirusul tip *71*.

10.7.6.2. ENCEFALITE ACUTE CU ORTOMIXOVIRIDAE

Encefalita gripală se încadrează pentru imensa majoritate a situațiilor în categoria encefalitelor virale secundare, reprezentînd prin excelență una din complicațiile neurologice ale gripei.

10.7.6.3. ENCEFALITE ACUTE CU PARAMIXOVIRIDAE

Encefalita urliană. Tulburările encefalitice din cursul bolii reflectă mai degrabă prezența unei encefalopatii acute decît a unei encefalite adevărate. În imensa majoritate a cazurilor, encefalita urliană corespunde criteriilor de encefalită secundară postinfecțioasă.

Encefalita rujeolică. Posibilitatea ca virusul rujeolic să determine encefalită, uneori posibil „primară“, s-ar putea substanțializa în existența așa-numitei encefalite precoce de incubație-invarie (vezi *10.7.7.*).

10.7.6.4. ENCEFALITA HERPETICĂ

Encefalita herpetică reprezintă 5—7% din encefalitele acute.

Herpesvirus hominis sau *herpes simplex* (familia herpetoviridae) * are 2 tipuri : *tipul 1*, responsabil de infecţia primară herpetică a extremităţii superioare a corpului, inclusiv sistemul nervos central, şi *tipul 2*, responsabil de infecţia zonei genitale.

Encefalita cu virus herpetic uman generează tablouri clinice variate, în raport cu vîrsta afectată. La nou-născuţi şi prematuri, boala herpetică se produce în urma unei infecţii primare herpetice masive, care îşi are originea în herpesul vulvar matern, manifestat ca vulvovaginită sau cervicită herpetică (tip 2). Infecţia se produce în cursul expulziei fătului.

Encefalita herpetică neonatală se produce de fapt în cadrul atingerii viscerale difuze, consecutive viremiei herpetice şi se asociază cel mai frecvent cu hepatita icterică, manifestări suprarenale şi uneori localizări pulmonare. La simptomatologia encefalitică (convulsii, comă, hipertonie a extremităţilor, rigiditate de decerebrare), se asociază febră, vărsături, icter, hepatomegalie, cianoză, uneori splenomegalie. Procesul meningitic este cel mai adesea intens, cu pleiocitoză importantă în L.C.R., cu albuminorahie moderată (rareori peste 200 mg%), clorurorahia şi glicorahia rămînînd normale. Instalată la cîteva zile după naştere, boala evoluează foarte grav, sfîrşitul letal survenind după 4—20 de zile.

La sugar, infecţia herpetică păstrează caracterul de afecţiune diseminată, putînd determina şi forme de meningoencefalită, cu incluzii intracelulare în celulele viscerale (în special în ficat şi în corticosuprarenală) şi în celulele nervoase din multiplele regiuni ale nevraxului, de formarea de focare mari de ramolisment cerebral, în particular în zona temporohipocampică, ca şi în cazul encefalitei perinatale. Sfîrşitul este aproape constant letal. Rarele cazuri de supravieţuire prezintă sechele importante : întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, epilepsie, afazie şi hemiplegie, sindrom de decerebrare completă.

La copilul peste 1 an şi la copilul mai mare, atingerea viscerală este mai rară şi mai puţin gravă, deşi uneori s-a observat şi la aceştia hepatită. Simptomele neuropsihice sînt similare.

Diagnosticul encefalitei herpetice se face prin : izolarea virusului din L.C.R. pe culturi de ţesuturi ; inocularea pe corneea iepurelui, cu producerea unei keratoconjunctivite, urmată adesea de o encefalită mortală (în special pentru diagnosticul altor forme clinice ale herpesului, decît encefalita). De mare importanţă diagnostică, sînt considerate actualmente modificările care apar pe EEG şi pe echoencefalografie.

---

* *Encefalita „primitivă"* sau *„primară"* *cu virus varicelos* (din aceeaşi familie) ar putea fi reprezentată de encefalita precoce de incubaţie-invazie (vezi *10. 7.7.*).

10.7.7. ENCEFALITE ACUTE PRIMARE PRECOCE DE INCUBAȚIE—INVAZIE

Encefalita acută așa-zisă de „incubație“ reprezintă o entitate nozologică de dată relativ recentă, definită ca : „encefalita care survine în incubația unei boli infecțioase virale și care este produsă de către același virus, care a declanșat boala infecțioasă respectivă“.

Încadrarea nozologică a encefalitei de incubație-invazie în sistematizarea generală a encefalitelor nu este unanim precizat. Etiologic, pare sigur că este virală. Patogenic, în raport cu grupele primare și secundare, problema este mai puțin elucidată. Trebuie diferențiată, prin momentul apariției ei, de encefalitele postinfecțioase și de encefalitele alergice demielinizante, chiar dacă nu există nici o diferență clinică și se constată „aceleași“ leziuni anatomopatologice. De asemenea, nu există nici o diferență esențială clinică între encefalitele primare și cele secundare, între cele precoce, pre-, intra-, para- și postinfecțioase.

În concluzie, denumirea cea mai proprie pentru acest gen de afecțiune cerebrală pare aceea de *encefalită acută primară precoce de incubație-invazie.*

Patogenie. Manifestările encefalitice precoce sînt determinate de lezarea directă a encefalului și de procesele inflamatorii, declanșate de către virusul cauzal al bolii de bază, în perioada de generalizare a infecției.

Factori favorizanți. Encefalita de incubație-invazie apare relativ rar, un rol favorizant avînd o serie de factori : vîrsta mică a copiilor, debilitatea constituțională (imaturitate, diverse grade de distrofie, paratrofie, deficiențe metabolice și enzimatice, afecțiuni congenitale, factori de mediu cu influență negativă). Ca factor de mare importanță, s-ar putea considera azi sistemul major de histocompatibilitate (HLA).

Encefalita precoce de incubație-invazie rujeolică a fost cei mai frecvent observată în literatură. Debutul este brusc, cu semne de excitație cerebrală, exteriorizate prin convulsii tonicoclonice de intensitate și durată diferite. Convulsiile se însoțesc adesea de tulburări de conștiență sau chiar de diverse grade de comă, fiind urmate de paralizii cu topografie variată, mai frecvent hemicorporale. De multe ori, apar tulburări extrapiramidale și sindroame cerebeloase. Pot surveni modificări de reflexe, tulburări ale funcțiilor vegetative, tulburări de micțiune și de defecație.

Înainte de extinderea vaccinării antirujeolice, evoluția era relativ severă, în raport cu encefalitele precoce de alte etiologii. În general, evoluția letală se consideră rară.

Vindecarea cu sechele neuropsihice variate constituie o eventualitate mai frecventă. Nu trebuie neglijate însă nici urmările la distanță ale acestei boli. Pot să apară, la luni după vindecare, tulburări în formarea și dezvoltarea personalității, deficite de inteligență, crize epileptoide sau epilepsie francă, diverse paralizii de nervi cranieni.

Encefalita precoce de incubație-invazie urliană. Encefalita urliană „secundară“, în sensul clinic al cuvîntului, este rară, iar encefalita urliană primară este excepţională. Au fost descrise, totuşi, nu numai meningite, ci şi encefalite urliene evoluînd singular, de sine stătătoare, fără alte localizări ale bolii.

Evoluţia, în general, este mai puţin severă decît cea a encefalitei rujeolice. Sechelele după encefalita urliană sînt mult mai rare.

Encefalita primară de incubaţie-invazie variceloasă. Semnele clinice de afectare encefalitică au precedat, cu 3 pînă la 24 de zile, apariţia erupţiei de varicelă. Tabloul clinic este proteiform, cu predominanţa uneori a simptomatologiei encefalitice, alteori a celei de interesare medulară.

10.7.8. ENCEFALITE ACUTE SECUNDARE VIRALE

Encefalitele secundare virale pot fi *parainfecţioase,* cînd evoluează concomitent cu perioada de stare a bolii respective, sau *postinfecţioase,* cînd apar după consumarea acestei perioade. Ele pot fi, de asemenea, encefalite *postvaccinale,* care survin după administrarea unor vaccinuri antivirale.

Spre deosebire de encefalitele primitive virale, la care precizarea etiologiei este adeseori dificilă, cele mai multe rămînînd de etiologie nedeterminată, orientarea etiologică este mult înlesnită în encefalitele virale secundare de corelarea cu boala de bază.

Encefalitele secundare para- şi postinfecţioase:

— *Encefalita secundară rujeolică,* para- sau postinfecţioasă, este cea mai importantă sau, cel puţin, a fost pînă la generalizarea vaccinării antirujeolice.

Apare mai frecvent între a 4-a şi a 9-a zi de la debutul erupţiei rujeolice, la 1/1 000 de cazuri de rujeolă, mai ales în a doua copilărie. În ţara noastră, reprezintă cea mai severă encefalită a bolilor eruptive.

Se produce fie prin acţiunea directă a virusului rujeolic asupra celulelor nervoase, fie prin declanşarea unei reacţii alergice violente la nivelul nevraxului, între antigenul viral, căruia i se asociază şi material lipidic derivat din celulele nervoase gazdă, şi anticorpii care apar către sfîrşitul perioadei eruptive, fie prin intricarea ambelor mecanisme.

Tabloul clinic este variat şi complex. Debutul, cel mai adesea, este brusc, marcat de apariţia manifestărilor encefalitice : agitaţie, convulsii, ţipăt, confuzie, obnubilare, inconştienţă, comă, mişcări coreice, mioclonii, ataxie, paralizii, afazie.

Evoluţia este severă. Mortalitatea este de 15—30%. În 30% din cazuri, rămîn sechele neuropsihice importante (epilepsie, spasticitate, tremor, tulburări de memorie, de comportament).

— *Panencefalita subacută sclerozantă* (vezi 10.8.2.2.).

— *Encefalita rubeolică* este mult mai rară.

— *Encefalita secundară variceloasă* sau *encefalomielita alergică (demielinizantă) variceloasă* apare foarte rar. De patogenie probabil alergică, această encefalită se instalează între a 4-a şi a 8-a zi după apariţia erupţiei ; excepţional, poate apărea mai tîrziu în evoluţia bolii. Simptomatologia nervoasă se grupează în 2 tablouri clinice mai frecvente : ataxie acută cerebeloasă (1/3 din cazuri) şi mielită variceloasă.

Encefalite secundare după imunizări antivirale (incidență foarte rară) :

— *Encefalita post-vaccinare antivariolică* constituia complicația cea mai gravă a vaccinării antivariolice.

În țara noastră, cînd se practica vaccinarea antivariolică obligatorie, incidența medie generală și uzuală a encefalitei postvaccinare antivariolică era apreciată la 2—5 cazuri la 1 000 000 de vaccinări. Pericolul de encefalită era mai mare la copiii între 5 și 15 ani, iar după alții la cei între 2 și 11 ani vîrstă. Primovaccinarea antivariolică prezintă un risc mai mare de encefalită, decît revaccinarea, mai ales cînd nu se efectuează la vîrsta de 1—2 ani. Astăzi, cînd aproape toate țările din lume, inclusiv țara noastră, au renunțat la vaccinarea antivariolică, această encefalită nu mai este de actualitate.

— *Encefalita* sau *encefalomielita post-vaccinare antirabică* a devenit tot mai rară, pe măsura îmbunătățirii tehnicilor de preparare a vaccinului rabic și a reducerii numărului de injecții. Incidența a fost mult redusă, în țara noastră, după introducerea vaccinului rabic obținut din creier de șoarece nou-născut, infectat cu virus rabic fix Babeș și inactivat prin betapropiolactonă. Reducerea incidenței este și mai mare sau chiar se poate vorbi de dispariția acestei complicații, cînd se folosește vaccinul rabic preparat pe celule diploide umane (WI-38), recent intrat în uz în unele țări ale lumii.

Frecvența complicațiilor neurologice grave (encefalită, encefalomielită, mielită uneori ascendentă, polinevrită sau nevrite periferice) scade mult, dacă numărul de injecții cu vaccin rabic este mai mic, fiind de 5 ori mai mică la cei cu 7 injecții față de cei cu 14 injecții. De aici, tendința reducerii numărului de injecții, ajungîndu-se la schema de 6 sau chiar 4 doze de 1 ml (recomandată de O.M.S.), în cazul administrării vaccinului rabic preparat pe celule diploide umane.

Encefalita sau encefalomielita apare între a 8-a și a 21-a zi (extreme 6—45 de zile) de la începutul vaccinării antirabice. Patogenia este alergică, prin sensibilizare la substanța nervoasă din vaccin. Simptomatologia neuropsihică este complexă și polimorfă, punînd probleme dificile de diagnostic diferențial cu o serie de neuroinfecții virale acute, inclusiv cu encefalita sau encefalomielita rabică propriu-zisă. Anamneza, dar mai ales evoluția și răspunsul favorabil la corticoterapie, tranșează diagnosticul.

— *Encefalita secundară post-vaccinare antipoliomielitică* apare excepțional de rar.

— Între complicațiile neurologice, de altfel foarte rare, care pot să apară după *vaccinarea antigripală* se consemnează în special sindromul Guillain-Barré (1 : 100 000 de vaccinați).

— *Encefalita postvaccinare antirujeolică*. Incidența complicațiilor neurologice clinic manifeste este de 1—1,2 la 1 milion de vaccinări. Oricum, incidența complicațiilor neurologice ale vaccinării antirujeolice este minimă, comparativ cu 1 caz la 1 000, în cursul rujeolei naturale. Astfel, au fost semnalate : convulsii, paralizii de nervi cranieni, ataxie, sindrom Guillain-Barré, sindrom Reye cu encefalopatie, encefalite grave cu comă.

— *Panencefalita sclerozantă subacută (PESS).* O problemă de importanţă capitală s-a ridicat odată cu generalizarea vaccinării antirujeolice, şi anume eventuala incriminare a vaccinului antirujeolic viu supraatenuat în determinarea PESS, supraatenuarea acestui virus putîndu-i conferi apropierea de situaţia unui virus cu acţiune lentă. S-a acreditat ideea că, pe lîngă rujeola naturală, şi vaccinarea antirujeolică ar putea favoriza apariţia PESS.

Un studiu longitudinal, efectuat de Krugmann, pe o perioadă de 15 ani în S.U.A., pe 350 de cazuri de PESS, înainte şi după aplicarea vaccinului antirujeolic, a reuşit să dovedească că PESS poate apărea în 5,2 pînă la 9,7 cazuri la 1 milion de cazuri de rujeolă naturală, la o vîrstă medie a copilului de 9,5 ani, la aprox. 7 ani după rujeola naturală.

După vaccinare cu virus rujeolic supraatenuat, PESS a apărut în S.U.A. într-o proporţie de 0,48 pînă la 1,13 cazuri la 1 milion de doze de vaccin, după aprox. 3,3 ani în medie de la vaccinare. Incidenţa PESS la copiii vaccinaţi antirujeolic este, deci, de 10—20 de ori mai mică decît la copiii care au făcut rujeolă naturală, dar că ea apare la o perioadă mai scurtă de timp de la vaccinare. O dovadă a realităţii acestei cercetări este faptul că în ultimii ani în S.U.A., odată cu scăderea incidenţei rujeolei naturale, a scăzut şi numărul cazurilor de PESS. Vaccinul antirujeolic viu supraatenuat, reducînd deosebit de mult numărul de cazuri de rujeolă naturală, reduce prin aceasta şi frecvenţa PESS. Vezi şi *10.8.2.2.*

10.7.9. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL DE ANSAMBLU AL ENCEFALITELOR

Encefalitele acute, în ansamblul lor, trebuie diferenţiate din domeniul extins şi polimorf format de *encefalopatii,* înţelegînd prin termenul generic de encefalopatie orice gen de afectare a encefalului, inclusiv agresivitatea virală directă şi procesele imunologice şi de altă natură consecutive acesteia.

Encefalitele reprezintă aprox. 1/10 din encefalopatii şi, în general, se utilizează abuziv diagnosticul de encefalită, aplicîndu-se frecvent celor mai variate procese encefalopatice, în special de aspect acut.

Encefalitele acute trebuie diferenţiate în primul rînd de encefalopatii.

Encefalopatia toxică poate fi : etilică, medicamentoasă (prin antihistaminice de sinteză), prin intoxicaţie cu insecticide organofosforice sau cu CO.

Encefalopatia dismetabolică poate fi : hipoglicemică (alcoolică, medicamentoasă), hiponatremică, oligofrenică, fenilpiruvică.

Encefalopatia hipoxică poate fi determinată prin tulburări respiratorii, circulatorii, vasomotorii etc.

Etiologic, se recunosc 2 grupe de encefalopatii hipoxice metabolice:

— encefalopatia metabolică de etiologie simplă (encefalopatiile anoxice şi respiratorii, hipoglicemiante, tulburări hidroelectrolitice, alterări ale echilibrului acido-bazic, hiperbilirubinemie, boala Wilson, hiperuricemie) ;

— encefalopatii metabolice de etiologie complexă, care survin în cursul afecțiunilor medicale acute sau cronice (hepatică, portală, etilică, carențială, diabetică, pancreatică, uremică, endocrină, postoperatorie).

Encefalopatia prin agenți fizici poate fi provocată prin electrocutare, fulger, iradiere, insolație.

Encefalopatia traumatică poate fi acută (traumatisme craniocerebrale) sau cronică (encefalopatia cronică posttraumatică a boxerilor).

Hidrocefalia, aspect particular de encefalopatie, cu diverse forme etiopatogenice, are la bază variate tulburări în dinamica formării și circulației L.C.R.

Encefalopatiile cronice infantile, denumite și *paralizii cerebrale neprogresive*, se pot preta la diagnostic diferențial cu encefalita, în special în cazurile cînd pe fondul acestora survin infecții acute febrile, mai ales la copii la care nu se cunoaște statusul anterior de encefalopatie cronică.

Se pot clasifica în următoarele sindroame :

— sindroame spastice (hemiplegia cerebrală infantilă, diplegia spastică, cu forma paraplegică, Little și tetraplegia spastică) ;

— sindroame diskinetice (atetoza dublă, coreoatetoza, sindromul distonic sau sindromul rigid) ;

— sindroame ataxice (ataxia cerebeloasă congenitală, diplegia ataxică, sindromul tulburării de postură).

Sindromul Reye reprezintă, de asemenea, un gen particular de encefalopatie, care apare tot la copil. Are etiologie multiplă. Cel mai frecvent a fost corelat cu gripa, în special cu virusul gripal B. Se poate instala însă și după alte viroze respiratorii, ca și după varicelă. Au mai fost incriminați ca agenți etiologici : virusuri ECHO (tipul 2), Coxsackie A, reovirusuri, virusul Epstein-Barr, factori toxici și metabolici.

Debutul este adeseori cu vărsături, stupoare, delir și intrare rapidă în comă, cu sau fără convulsii. În formele severe, cu edem cerebral și hipertensiune intracraniană, se remarcă hiperreflexie, semnul Babinski, paralizia perechii a III-a de nervi cranieni, fenomene de trunchi cerebral, rigiditate prin decerebrare și, în final, oprirea respirației. Pe lîngă simptomatologia neuropsihică, se constată hepatomegalie moderată și splenomegalie.

Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, cu cîteva elemente celulare, cu glicorahia crescută. Transaminazele și lacticdehidrogenaza sînt crescute (de la moderat la intens), bilirubinemia și fosfataza alcalină sînt normale sau ușor crescute, timpul de protrombină este prelungit. Se mai constată : azotemie marcată, hipoglicemie, leucocitoză, steatoză hepatică. Pe EEG, apar anomalii difuze cu predominanță marcată a undelor lente.

Infecțiile acute ale meningelor intră, de asemenea, în diagnosticul diferențial al encefalitelor.

Procesele expansive intracraniene trebuie diferențiate, în special, de formele pseudotumorale ale encefalitelor.

Unele *„boli“ psihice* pun probleme de diagnostic diferențial cu encefalitele, și anume : confuzia mentală (mai ales cînd se însoțește de febră), depresia (în diversele ei forme : agitată, anxioasă, simplă, confuzivă, delirantă, reactivă, stuporoasă), melancolia, schizofrenia (forma acută la pubertate, cu subfebrilitate, tulburări vasomotorii, congestie faringiană), isteria și psihoza isterică (EEG normal, semnele neurologice și somatice absente, existența unei traume psihice, bolnavul se sedează după scoaterea din mediu), echivalențele psihice din epilepsie (epileptic cunoscut și în tratament, asociate cu crizele majore).

10.7.10. TRATAMENTUL ENCEFALITELOR ACUTE

Encefalitele reprezintă afecțiuni complexe, de mare gravitate, constituind *urgențe medicale*. Tratamentul trebuie să fie intensiv și precoce, aplicat cu competență și eficiență optimă, în secții speciale de terapie intensivă.

Tratamentul etiologic. Nu există, încă, o medicație etiologică eficace în encefalitele primitive virale. Variatele chimioterapice antivirale nu au dus la rezultate unanim convingătoare.

Chimioterapia antivirală este încă și astăzi mai mult speranță și perspectivă. Cele mai multe chimioterapice antivirale au fost utilizate în encefalita cu herpesvirus hominis.

Idoxuridina (5-iodo-2-dezoxiuridina) sau IDU a fost prima utilizată, dar fără efect.

Citarabina sau *citozinarabinozida* (Ara C), care inhibă virusurile ADN, a fost folosită, tot cu rezultate modeste, în encefalita herpetică.

Vidarabina sau *adeninarabinozida*, mai puțin toxică, a dat rezultate mai bune. Spre deosebire de alți derivați nucleozidici, vidarabina în concentrații terapeutice exercită un efect preferențial inhibant asupra sintezei ADN-ului viral față de cel celular.

Aciclovirul sau *aciclognanozina*, substanță antivirală de dată mai recentă, are perspective superioare, în ce privește aplicarea în clinica umană. Inhibă multiplicarea virusurilor : herpes simplex tip 1 și 2, herpes simiae, virusul varicelozosterian și virusul Epstein-Barr. Este necesară o concentrație de 3 000 de ori mai mare de aciclovir, pentru a inhiba celulele gazdei, decît pentru a bloca replicarea virală, deci are o acțiune înalt selectivă pe virion.

Isoprinozina s-a dovedit și un imunopotențiator, prin stimularea limfocitelor producătoare de anticorpi.

Interferonul sau *interferonii*. Actualmente, se cunosc cel puțin 2 tipuri de interferon uman : tipul I, produs de leucocite și fibroblaști umani, ca răspuns la infecția virală, și tipul II, produs de limfocitele imune (T), la un nou contact cu virusul specific. Reprezintă un grup de glicoproteine cu funcții puternic antivirale, antiproliferative și imunoreglatoare.

Interferonul se folosește ca interferon exogen, produs in vitro de leucocite umane, de culturi celulare limfoblastoide sau de fibroblaști (recent, și de bacterii ca Esch. coli, pe calea ingineriei genetice) sau ca interferon endogen produs in vivo, prin administrarea de substanțe inductoare de interferon, cum sînt polianionii (Poly I-C sau Poly-ICLC).

Interferonul are o penetrabilitate slabă în L.C.R., ceea ce impune noi modalități de administrare in situ.

Interferonii nu au fost utilizați încă în encefalitele primitive virale propriu-zise. S-a încercat recent interferonul într-un caz de encefalită rabică, prin administrarea intraventriculară, de 2 ori pe zi, cu rezultate nesatisfăcătoare.

Imunoglobulinele umane specifice (antirujeolică, antiurliană, antiherpetică, anti-varicelă-zoster, antipertussis) ar putea fi considerate ca reprezentînd un tratament etiologic specific, într-o serie de encefalite, în special secundare, de etiologie corespunzătoare (encefalita rujeolică, urliană, herpetică, variceloasă, pertussis).

În aceeași categorie se mai pot include preparatele purificate de *imunoglobulină de administrare intravenoasă,* care conține anticorpi față de bacterii și toxinele lor, precum și anticorpi antivirali. Unii autori au raportat rezultate „spectaculare“ cu acest produs.

Tratamentul etiologic al encefalitelor provocate de alte microorganisme decît virusuri, encefalite sau encefalopatii de regulă secundare, constă în administrarea de variate antibiotice și chimioterapice, în raport cu sensibilitatea agentului cauzal.

Tratamentul patogenic. Rolul primordial în terapia encefalitelor îl are tratamentul patogenic, cuprinzînd : medicația antiinflamatorie și antiedematoasă, uneori și sedativă.

Medicația antiinflamatorie se bazează pe *corticoterapie*. Corticosteroizii, în doze mari, sînt indicați în tratamentul encefalitelor (primitive virale ; secundare), pentru acțiunea de reducere a reacției inflamatorii și consecutiv a edemului cerebral intens, prevenind astfel distrugerea de neuroni, rezultată din anoxia secundară edemului și ischemiei cerebrale.

În primele zile de boală, se administrează *hemisuccinat de hidrocortizon,* în perfuzie intravenoasă sau prin injectare intravenoasă lentă (3—4 minute), în doză de 10—20 mg/kilocorp/zi. Ulterior, imediat ce este posibil, se continuă cu *prednison* sau cu *prednisolon,* în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, pe cale orală, pe o perioadă de timp variabilă, în raport cu evoluția clinică și cu gradul de retrocedare a tulburărilor neuropsihice.

Oportunitatea corticoterapiei în encefalitele primitive virale este discutabilă, după unii autori. Majoritatea cercetătorilor o consideră însă utilă, cu condiția ca corticosteroizii să nu se administreze în perioade de viremie (preencefalitică), ci imediat după instalarea encefalitei.

În encefalitele secundare alergice demielinizante acute, postinfecțioase sau postvaccinale, corticoterapia are indicație majoră, contribuind evident la scăderea mortalității și favorizînd vindecarea fără sechele sau limitarea acestora.

După unii autori, corticosteroizii, deși au redus letalitatea, nu ar fi reușit să influențeze apariția și dezvoltarea ulterioară a hidrocefaliei sechelare.

Durata corticoterapiei este în medie de 30 de zile. Cînd retrocedarea simptomatologiei encefalitice este lentă, se administrează timp de 1—2 luni *tetracosactid* (Cortrosyn-dépôt, Synacthen-dépôt), în doze corespunzătoare vîrstei.

Medicaţia antiedematoasă vizează reducerea edemului cerebral. Se folosesc soluţii hipertonice, care creează o diferenţă de presiune osmotică între sînge şi ţesutul cerebral. Efectul depletiv al soluţiilor hipertonice este limitat ca durată şi impune o administrare repetată, la intervale dependente de tipul de metabolizare a substanţei. Se folosesc astfel soluţii hipertonice (20%), administrate în perfuzii intravenoase, relativ rapide, în cantităţi relativ mari (100 ml) şi repetate la nevoie.

Manitolul, soluţie de 10—20%, se administrează în perfuzie intravenoasă în doze de 1—1,5 g/kilocorp/zi, în 4 ore, determinînd o diminuare a hipertensiunii intracraniene, mai puţin promptă şi intensă decît ureea, însă de durată mai prelungită (5—8 ore), fără fenomene de rebound. Manitolul a devenit preferabil, în special la copii.

Substituenţii artificiali de plasmă sînt utili în unele cazuri.

Diureticele exercită, de asemenea, un efect asupra edemului cerebral tisular, mai redus decît substanţele hipertone. Se preferă furosemidul injectabil intravenos sau intramuscular, în doză iniţială de 1 mg/kilocorp, care se poate creşte la cel puţin 2 ore cu 1 mg/kilocorp, pînă se obţine efectul dorit, fără a se depăşi însă doza de 6 mg/kilocorp. Calea orală trebuie folosită imediat ce este posibil şi dacă este necesar în continuare. Per os, doza iniţială de furosemid este de 2 mg/kilocorp. Doza medie de furosemid este deci de 1—3 mg/kilocorp/zi.

Medicaţia sedativă. În tratamentul convulsiilor, se utilizează *diazepam*, intravenos, în doză iniţială de 0,3 mg/kilocorp, la copil, cu o viteză de 1 mg/minut, pînă ce se opresc convulsiile sau pînă la un total de 5—10 mg/oră. Poate fi administrat în criza convulsivă şi intramuscular, dar nu per os, întrucît nu se ating rapid concentraţiile serice eficace. În tratamentul de durată, doza de diazepam variază între 0,5 mg — 1 mg şi 2 mg/kilocorp/zi. În situaţii speciale, dozele pot fi mai mari.

Fenobarbitalul, ca sedativ de întreţinere, se poate utiliza, singur sau în asociere, în doză medie de 3—5 mg/kilocorp/zi. În caz de agitaţie marcată şi potenţial convulsivant se mai poate folosi clorpromazina (*Clordelazin*, Largactil, Plegomazin), în doză de 1—2 mg/kilocorp/24 ore, pe cale intravenoasă, intramusculară sau per os, în 2—3—(4) prize.

Cloralul se poate folosi sub formă de sirop de hidrat de cloral, pe cale orală, în doză de 0,20 g/an de vîrstă/24 ore, sau în clisme repetate de 2—3 ori pe zi.

Haloperidolul, soluţie (2 mg/ml ; 10 picături = 1 mg), l-am utilizat în agitaţia marcată, în encefalite, pe cale orală, în doză de 1—3 mg/zi, în raport cu vîrsta.

Unii autori recomandă *puncţiile lombare decompresive*, în convulsii şi agitaţie marcată în encefalite.

În caz de *tulburări respiratorii*, cu obstruare a căilor aeriene, se va urmări menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii, prin aspirarea secrețiilor traheobronșice, așezarea bolnavului în poziție declivă, și îmbunătățirea hematozei prin administrarea de oxigen umidificat prin sondă nazală sau aplicare de mască. În encefalita de trunchi cerebral cu paralizii ale nervilor cranieni posteriori, se recurge la traheostomie și respirație asistată.

Reechilibrarea hidroelectrolitică și *acido-bazică* se face intravenos în funcție de necesități, urmărindu-se ionograma și examenul echilibrului acidobazic.

Medicația adjuvantă vizează : redresarea permeabilității vasculare prin administrarea de tonice capilare (*Rutosid, Tarosin, Vitamina C*), îmbunătățirea troficității celulei nervoase prin administrarea de vitamine din grupul B (B_1, fiole de 25 mg la copil, intramuscular sau subcutanat ; B_6, fiole de 50 mg la copilul mic, de 250 mg la copilul peste 2—5 ani, intramuscular ; B_{12}, doze mari, 1 000 mcg, subcutanat sau intramuscular ; B_2, fiole de 5 sau 10 mg intramuscular profund). Cînd devine posibil, vitaminele se administrează per os.

În formele comatoase, în faza acută, s-a utilizat, și am utilizat și noi, *piracetamul* (Nootropyl, Nootrop, Pyramen), intravenos sau intramuscular, 1—3 fiole de 1 g/zi, la copil, în raport cu vîrsta, în scopul superficializării comei, ameliorării funcțiilor asociative și creșterii randamentului energetic al celulei nervoase. În convalescență și în recuperarea neuropsihică ulterioară, poate fi utilizat în continuare piracetamul, pe cale orală, comprimate de 400 mg sau de 800 mg sau soluție buvabilă 20% (1 ml = 200 mg), în doză medie de 30—50 mg/kilocorp/zi, la copil, durata fiind variabilă, în raport cu evoluția (20—30—45 de zile într-o primă cură, care se poate repeta la nevoie). Dacă nu este posibil, se poate utiliza în continuare calea parenterală.

Piritinolul (Enerbol, Encephabol) are rol de activator metabolic al celulei cerebrale, cu efect favorabil în tulburările de memorie și atenție. Se recomandă în recuperarea neuropsihică postencefalitică. La copil, se preferă forma de sirop, în doză medie de 1/2—1 linguriță de 1—3 ori/zi, ultima priză administrîndu-se nu mai tîrziu de orele 16, pentru a se evita insomnia consecutivă administrării drogului. La copilul mare, se pot administra drajeuri de 100 mg sau forma forte de 200 mg, 2—3 drajeuri/zi, în 3 prize. Soluția injectabilă, fiole de 2 ml conținînd 200 mg, se administrează în injecții intravenoase lente sau în perfuzie endovenoasă în glucoză. Această formă este preferabilă în faza acută a formelor comatoase ale encefalitelor. Tratamentul cu piritinol trebuie continuat timp îndelungat — mai multe săptămîni sau luni — pînă la amendarea fenomenelor patologice.

Diazepamul este util pentru reducerea hipertoniei și a spasticității, în doze medii. În același scop, se pot folosi și alte medicamente relaxante (Mydocalm).

Prevenirea complicațiilor secundare bacteriene, în special pulmonare, se poate realiza cu ampicilină, în doză de 100—300 mg/kilocorp/zi, intravenos sau intramuscular la 6 ore interval, pe toată durata perioadei acute a bolii.

Medicația simptomatică vizează în primul rînd combaterea hipertermiei. Se administrează antipiretice (Aspirin, *Acid acetilsalicilic*, *Paracetamol)*, în doze uzuale. Hipertermia se poate combate și prin băi călduțe răcite treptat sau prin învelișuri umede reci.

Tratamentul igienico-dietetic. Bolnavii cu encefalită, cel mai adesea, nu se pot hidrata și alimenta singuri. Este necesară hidratarea și alimentarea pe cale parenterală și prin gavaj, prin sondă nazogastrică. Sînt foarte importante micile și permanentele îngrijiri: menținerea curățeniei tegumentelor, igiena mucoaselor, schimbarea la timp a lenjeriei, schimbarea de poziție, pentru a evita apariția de escare, aspirarea secrețiilor traheobronșice, drenajul postural, asigurarea tranzitului intestinal și a diurezei. Este necesară supravegherea permanentă, atentă și executarea la timp a manevrelor adecvate.

Evoluție. *Recuperarea completă* a bolnavilor de encefalită necesită adeseori tratament îndelungat, complex, atît în clinică, cît și ulterior în unități speciale de fiziokineziterapie, recuperare motorie și neuropsihică.

Din experiența pe un număr mare de cazuri de encefalite îngrijite în clinică, reiese marea complexitate a metodelor și mijloacelor terapeutice necesare a fi aplicate, precum și individualizarea tratamentului, în raport cu particularitățile clinico-evolutive ale fiecărui bolnav. Aceasta impune reconsiderarea permanentă a tratamentului aplicat și urmărirea cu perseverență a fiecărui caz în parte, pînă la ieșirea din faza acută și recuperarea cît mai satisfăcătoare a bolnavilor.

În encefalitele primitive virale cu togaviridae, *mortalitatea* variază între 5—10—20 și 40%, iar 15—30% din foștii bolnavi rămîn cu sechele psihice și neuromotorii importante. În encefalitele secundare, care beneficiază de terapia patogenică cu hormoni corticosteroizi, evoluția este mai puțin severă decît în cele primitive, numai în privința sechelarității, procentele letalității fiind comparabile.

10.7.11. PROFILAXIA ENCEFALITELOR ACUTE

Profilaxia, variabilă în raport cu diversitatea lor etiologică, este încă departe de a fi satisfăcătoare, pentru cele mai multe grupe etiologice de encefalite primare virale.

Profilaxia encefalitelor arbovirale. Par realizabile, în practică, două ordine de măsuri:

— combaterea artropodelor purtătoare, controlul principalilor vectori (țînțari, căpușe), prin insecticide; protejarea de înțepături de țînțari sau mușcături de căpușe a persoanelor expuse, cu substanțe respingătoare de insecte (dimetilftalat sau dibutilftalat);

— vaccinarea populației cu risc crescut, cu vaccinuri formolate cu arbovirusurile respective.

Pentru protecția imediată, pasivă, temporară, se pot utiliza imunoglobuline hiperimune specifice.

Profilaxia encefalitelor cu enterovirusuri. Problema este rezolvată numai pentru poliomielită, prin vaccinarea antipoliomielitică.

O situație similară este de așteptat și pentru *encefalita rujeolică* pe măsura extinderii vaccinării antirujeolice.

Profilaxia encefalitelor secundare bolilor bacteriene este condiționată de posibilitatea imunizărilor active față de unele din ele, de diagnosticul precoce și de instituirea rapidă a tratamentului adecvat al infecției bacteriene respective.

10.8. INFECȚII VIRALE LENTE AL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

10.8.1. DATE GENERALE

Conceptul de *infecție lentă* a fost definit ca un proces patologic progresiv, provocat de un agent care rămîne mut, din punct de vedere clinic, pentru o lungă perioadă de incubație, luni și ani, și apoi produce boala, care evoluează cu deteriorare clinică cronică cumulativă. Infecțiile lente sînt incluse, alături de infecțiile cronice și latente, în categoria de infecții virale „persistente".

Infecția virală cronică se remarcă în cadrul infecțiilor persistente prin prezența totdeauna demonstrabilă a virusului cauzal. Exemple: hepatita virală tip B; citomegalia, infecția cronică cu adenovirusuri, rubeola congenitală.

Infecția virală latentă reprezintă situația de infecție virală, persistentă, în care virusul rămîne ocult între episoadele acute intermitente. Exemple: herpes simplex, virusul varicelozosterian.

Infecția virală lentă se individualizează ca infecție persistentă cu incubație lungă (luni, ani), evoluție progresivă, inexorabil letală. Este reprezentată prin grupul encefalopatiilor subacute spongiforme (EPSS).

Etiologia infecțiilor virale lente. Dacă se poate întocmi o listă foarte lungă a virusurilor umane și animale (mamifere și păsări), care „demonstrează o comportare lentă, latentă sau temperată", seria virusurilor din grupul virusurilor lente (slow-virus group) este însă foarte mică.

Cunoștințele actuale asupra acestui grup au permis constituirea lor în genul *lentivirusuri,* subfamilia *lentiviridae,* familia *retroviridae.* Atributul lent, din denominativul acestor virusuri, se referă la caracterul infecției, în timp ce virusurile lente ar trebui să fie mai corect denumite *virusuri neconvenționale,* pentru a le deosebi de virusurile obișnuite, considerate *convenționale.*

Patogenie. Mecanismul patogenic al infecțiilor virale lente, este deosebit de complex, fiind implicați:

— factori care țin primordial de agentul viral, reprezentînd caractere, în bună parte „modificate" ale „virionului", pînă la un punct „mutante" ale acestuia;

— factori, care țin de macroorganismul integral: pregătirea acestuia prin infecție sau infecții anterioare (de ex., în cazul PESS; pregătirea genetică fenotipică și genotipică a macroorganismului și a anumitor populații);

— factori imunologici;

— mecanisme de protecție, prin care gazda reușește să suprime expresia imediată acută a infecției și să o transforme într-o infecție latentă, persistentă.

10.8.2. INFECŢII VIRALE LENTE ALE OMULUI

Infecţiile virale lente ale omului se pot sistematiza în următoarele grupe :

— infecţii determinate de virusuri neconvenţionale, cuprinzînd encefalopatiile subacute spongiforme (boala kuru şi boala Creutzfeld-Jacob) ;

— infecţii determinate de virusuri convenţionale (PESS, panencefalita progresivă rubeolică, leucoencefalopatia progresivă multifocală) ;

— infecţii cu posibilă etiologie virală (scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică, leuconevraxită, neuromielita optică sau oftalmoneuromielita sau sindromul Devic, boala Parkinson, epilepsia parţială continuă Kojevnikov, demenţele presenile Alzheimer şi Pick, boala Crohn etc.).

10.8.2.1. ENCEFALOPATII SUBACUTE SPONGIFORME (EPSS)

Boala Kuru. Această boală a fost descoperită la populaţia Fore din Noua Guinee, la care s-au descris peste 80% din cazurile de boală kuru.

Calea principală de *transmitere* a bolii kuru o reprezintă manipularea directă şi consumarea de substanţă cerebrală, intens infectată, enucleată de la bolnavii decedaţi. Transmiterea este posibilă şi prin mucoaselor conjunctivală şi nazală, ca şi pe cale transcutanată a copiilor şi mamelor, participanţii cei mai activi la ritualul canibalistic. Mîinile cu care manipulează substanţa cerebrală infectată nu le spală niciodată şi cu aceleaşi mîini murdare îşi ating rănile, îşi scarpină muşcăturile de insecte, şterg ochii copiilor, îşi curăţă narinele şi mănîncă.

Tabloul clinic, expresia unei boli „de sistem“ a cerebelului, este dominat de manifestări cerebeloase. Tulburările se agravează progresiv, adăugîndu-se un grad de demenţializare. Bolnavul, decedează în interval de 3—9 luni de la începutul bolii.

Boala Creutzfeldt-Jacob. Agentul acestei boli este foarte asemănător cu al bolii kuru, sigur un virus. Simptomatologia clinică este similară, şi cuprinde manifestări de tip extrapiramidal.

Tabloul clinic. Starea bolnavului se agravează progresiv. Bolnavul moare în hipertermie, cu comă prelungită. Importanţa acestei boli a crescut mult în atenţia medicală, după reconsiderarea ei ca infecţie virală lentă (encefalopatie subacută) a lumii civilizate.

10.8.2.2. PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (PESS)

Panencefalita sclerozantă subacută este o boală inflamatorie progresivă a sistemului nervos central, cu evoluţie lentă, care afectează copiii şi adulţii tineri.

Agentul etiologic al PESS este foarte probabil *virusul rujeolic* sau *un virus asemănător cu acesta.*

Epidemiologie. Incidenţa PESS este de 1 caz la 1 milion de locuitori. În ţara noastră, incidenţa PESS ar fi de 1,3 cazuri la 1 milion populație totală și de 4,5—4,8 cazuri la 1 milion populație cu risc, reprezentată de copii între 1 și 15 ani. Boala predomină la sexul masculin. Cei mai afectați sînt copiii care au făcut rujeola acută la vîrstă mică, sub 2 ani ; incidența cea mai mare a PESS este la vîrsta de 4—5 ani. Foarte puțini fac boala după 12 ani, media vîrstei debutului bolii situîndu-se între 6,1 și 6,6 ani. Incidența PESS este mai mare în mediul rural.

Patogenia acestei boli asociază prezența virusului latent, lent, persistent, cu declanșarea ulterioară a lanțului lezional autoimun, care agravează procesul distructiv cerebral.

Incubația, adică intervalul dintre data rujeolei acute și debutul PESS, variază între 2 ani și jumătate și aprox. 6 ani.

Debutul PESS este uneori brusc, dar de cele mai multe ori este lent, insidios.

Tabloul clinic este dominat de deteriorare mintală progresivă, asociată cu tulburări de comportament pe plan psihic, iar pe plan neurologic, se constată : mioclonii, incoordonare motorie, ezitare în mers și în stațiune, fără tulburări de echilibru, tremor kinetic la începutul mișcărilor active, spasme de extensie. Deteriorarea psihică și neurologică progresiv agravantă se desfășoară în afebrilitate și fără cefalee. În stadiul final, apar : demență, cecitate, stupoare, rigiditate prin decerebrare.

Electroencefalograma evidențiază complexele Radermecker tipice : paroxisme lente și ample mai mult sau mai puțin ritmice, cu o frecvență de pînă la 12/minut, care corespunde și sînt sincrone mioclonilor. Aceste complexe de unde lente *theta* și *delta* sinusoidale însoțesc constant sindromul neuropsihic evolutiv de afectare organică difuză a encefalului din PESS.

Diagnosticul pozitiv se sprijină și pe date serologice și imunochimice : creșterea gammaglobulinelor în L.C.R., predominant a fracțiunii IgG, ca și prezența de IgM și IgD, care ar avea un rol patogenic important în PESS. Creșterea însemnată a gammaglobulinelor în L.C.R și în ser, cu scăderea constantă a valorilor relative ale albuminelor, diferențiază PESS de alte boli demielinizante.

Evoluția. Moartea survine întotdeauna în PESS, însă nu neapărat în intervalul de 1—3 ani de la debut, cum se considera pînă nu de mult, Există cazuri cu evoluție rapidă (aprox. 25%), în care moartea se produce în cel mult 3 luni de la debut. Evoluția subacută, considerată clasică, duce la moarte pînă la 1 an de la declanșarea bolii. În ultimul timp, sînt semnalate cazuri de PESS cu evoluție lentă, cu remisiuni spontane sau stabilizări de lungă durată, care pot depăși 3 ani.

Relația PESS cu vaccinarea antirujeolică. Ipoteza că vaccinarea antirujeolică cu vaccin rujeolic cu virus supraatenuat (ceea ce l-ar apropia de un virus lent) ar putea favoriza apariția PESS, nu a fost confirmată, deoarece incidența PESS la copiii vaccinați antirujeolic este de 10—20 ori mai mică decît la copiii care au făcut rujeola naturală. Riscul de 1 caz de complicație neurologică la 1 milion de doze vaccinale reprezintă un risc prezent și în alte vaccinări cu virusuri vii atenuate (vezi *6.2.8.* și *10.7.8.*).

10.8.2.3. PANENCEFALITA RUBEOLICĂ PROGRESIVĂ

Panencefalita rubeolică progresivă sau *panencefalita progresivă cronică* cu virus rubeolic reprezintă o complicație neurologică tardivă, redutabilă, foarte rară, a rubeolei, semnalată recent de către autorii de mai sus și prezentînd similitudini clinice cu PESS (vezi și *6.3.5.*).

BIBLIOGRAFIE

ADAMS J. M., BAIRD C., FILLOY I. — Inclusion bodies in measles encephalitis. *J. Amer. med. Ass.*, 1966. 193, 4, 290—298.

ANGELESCU M., BOCÂRNEA C., VALERIU ANCA — Infecțiile cu arbovirusuri, *Viața med.*, 1960, 5, 413.

ANGELESCU M. — Encefalitele. Boli infecțioase (sub red. prof. M. Voiculescu), vol. II, Ed. medicală, București, 1960, 516—554.

APPELBAUM E. și colab. — Varicella Encephalitis, *Amer. J. Med.*, 1953, 15, 223.

ARSENI C. și colab. — Subacute sclerosing panencephalitis with inclusion. Anatomoclinical considerations with reference to a case, *Europ. Neurol. (Basel)*, 1969, 2, 3, 146—157.

ARSENI C. și colab. — Cercetări asupra etiologiei panencefalitei sclerozante subacute (PESS), *Stud. Cercet. Virusol.*, 1972, 23, 1, 3—8.

AUZEPY P. — Dificultés du diagnostic d'encéphalite aiguë en pratique pédiatrique, *Rev. Prat. (Paris)*, 26, 4, 483—495.

BECK E., DANIEL P. M. — Kuru and Scrapie compared. Are they exemplas of system degenerations ? NINDB — Monograph nr. 2, Slow, Latent and Temperate Virus Infections, S.U.A., (1965), 85—93.

BIEMOND A. — Brain Diseases, Elsévier Publishing Co., Amsterdam, 1970, 583.

BLAJKOVICI D. — Epidemic of Enceph. in the Roznova natural focus of infection, Bratislava, 1959.

BLAJKOVICI D. și colab. — Studies on Tick — Bonne Encephalitis, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1967, 36 (supl.).

BLATNER R. J. — Subacute sclerosing encephalitis, *J. Pediat.*, 1967, 71, 6, 910—913.

BLAW M. E. — Acute viral encephalitis and postinfections O.M.S., encephalitis, Emergency, *Minn. Med.*, 1968, 51, 9, 1 219—1 221.

BODEMAN H., SCHMITZ H. — Prophylaxie and Therapie der Zecheencephalitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1978, 103, 1 159.

BOGAERT VAN L. — Les Encephalites primitives, *Montpellier Med.*, 1956, 49, 3, 191—198.

BOGAERT VAN L. — Acute encephalitis in childhood, *Brit. Med. J.*, 1959, 5 131, 1 199.

BOGAERT VAN L., RADERMECKER J — Neuropathologie de quellques encéphalites humaines à virus, *Rev. Neurol. (Paris)*, 108, 4, 361—384.

BRICAIRE F. — L'interferon, *Nouvelle Presse méd.*, 1981, 10, 7, 548.

BROWN P., HOOKS Y., GAJDUSEK D. C., GIBBS C. Y. — Attempt to identify the agent for Creutzfeldt-Jakob disease by CF antibody relationship to known viruses, *Nature neu Biology*, 235, 57, 149—152.

BRUCKNER SILVIA, PREDESCU I. — Aspecte actuale în diagnosticul clinic al sindromului encefalitic, *Microbiologia (Buc.)*, 9, 5, 389—394.

BRUCKNER SILVIA, TAINDEL CL., PREDESCU I., CIUGARIN MARIA, ȘERBAN P. — Etioclinical correlations in acute infections due to enteroviruses other than polioviruses. Al XI-lea Simpozion EAP, Ed. Acad. R.S.R., București, 1971, 359—366.

BRUCKNER SILVIA, PREDESCU I., CIUGARIN MARIA, TEODORESCU GETA, MANIȚIU MARIA — Etude clinique des infections produites par certains types de virus ECHO, *Ann. Pediat.*, 1968, 44, 15 (sem. Hôp., 11/3), 632—634.

BUȘILĂ V. T., STAMBULIU D. — Clinica encefalitei central-europene cu arbovirusuri, Com. Simpozion Encefalite, Piatra Neamț, 30 mai 1969.

CAJAL N., DRĂGĂNESCU N. — Actualităţi în domeniul arbovirusurilor, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1969, 2, 5, 383—394.

CALCĂIANU G., STOICA I. — Electroencefalografia şi Electromicgrafia. Elemente de diagnostic clinic, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, 215—228.

CALI R. A. — La rage — Abbottempo Livre 4, 1970, Ed. Abbott. Universal Ltd., 16—20.

CAMPBELL A. — Herpes encephalitis I. The clinical picture, *Postgrad. med. J.*, 1969, 45, 524, 382—385.

CASTAIGNE P. — Avant propos, *Rev. Prat. (Paris)*, 16, 4, 409—410.

CERNESCU C., DRĂGĂNESCU N., CEPLEANU M., CAJAL N. — Relaţiile dintre virusul rujeolic şi agentul panencefalitei sclerozante subacute, *Stud. Cercet. Virusol.*, 1972, 23, 2, 102—108.

CHERINGTON M., SNYDER RUSSEL D. — Tick paralysis ; Neurophysiologie studies, *New Engl. J. Med.*, 278, 2, (1968), 95—97.

CIUGARIN-BRĂILOIU MARIA — Infecţii virale cronice şi latente ale sistemului nervos, *Viaţa med.*, 1973, 18, 819.

DACHY A., THIRY L. — Les affections neurologiques en rapport avec la rougeole. Considérations viroloques et imunologiques, *Acta Paedit. Belgica*, 24 (1970), 3—4, 171—194.

DIXNEUF B., NICOLAS F. — Les encéphalopathies métaboliques deuxième partie, *Anest. Analg. Réan.*, 1971, 25, 1, 57—92.

DRĂGĂNESCU N. — Studiul unor encefalite virale actuale în Republica Socialistă România, Teză de doctorat, Acad. R.S.R. Bucureşti, 1967.

DRĂGĂNESCU N. — Arbovirusuri, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1970.

DRĂGĂNESCU ST., DRĂGĂNESCU N., PETRESCU AR. — Encefalite virotice umane. Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1962.

DUCA E., DUCA M. şi colab. — Cercetări asupra encefalitelor transmise de artropode pe teritoriul Moldovei, *Rev. med. chir. Iaşi*, 67, 2, 399—402.

DULBECCO R. — Characteristics of virus — cell complexes, *Amer. J. Med.*, 38, 5, 669—677.

FULGA C. — Consideraţii epidemiologice asupra encefalitelor primitive, *Viaţa med.*, 1969, 10, 677.

GAJDUSEK D. C. — Slow virus infections of the nervous system, *New Engl. J. Med.*, 276 (1967), 7, 392—400.

GAUTIER J. C. — Nosologie des encéphalites, *Rev. Prat. (Paris)*, 16, 4, 413—423.

GOLĂESCU MARIA — Meningoencefalite amibiene primare, *Viaţa med.*, 18, 2. 51—57.

GOSTLING J. V. T. — Herpetic Encephalitis, *Proc R. Soc. Med.*, 1967, 60, 7, 693—696.

HENNER K., HANZAL F. — Les encéphalites européenes à tiques, *Rev. Neurol.*, 108, 6, 697—752.

HIRSCH M. S., SWARTZ M. N. — Antiviral agents (first of two parts), *New Engl. J. Med.*, 302, 1980, 16, 903.

HIRSCH M. S., SWARTZ M. N. — Antiviral agents (secound of two parts), *New Engl. J. Med.*, 302, 17, 949.

JOHNSON R. T., MIMS C. A. — Pathogenesis of viral infections of the nervous system, *New Engl. J. Med.*, 1978, 1, 23—30.

JOHNSON R. T., MIMS C. A. — Pathogenesis of viral infections of the nervous system, *New Engl. J Med.*, 278, 1968, 2, 84—92.

MAYER J. B., RUDER R. TH., DILLSCHNEIDER B. — Die Inkubations enzephalitis I. — *Dtsch. med. Wschr.*, 86, 1961, 41, 1 948—1 952.

MAYER J. B., RUDER TH. R., DILLSCHNEIDER B. — Die Inkubations encephalitis II, *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, 86, 41, 1 948—2 013.

MILLER J. K., HESSER F., TOMPKINS V. N. — Herpes virus encephalitis. Report of 20 cases, *Ann. intern. Med.*, 64, 1, 92, 103.

MOLLARET P., SCHNEIDER J. — Classification épidémiologique et virologique des encéphalites humaines. *Rev. Neurol.*, 108, 3, 225—266.

NICOLAS F., DIXNEUF B. — Les encéphalopathies métaboliques, *Anesth. Analg. Réan.*, 1971, 28, 1, 21—56.

POPESCU GR. — Consideraţii asupra criteriilor de orientare în clasificarea encefalitelor virale primitive, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1965, 16, 5, 425—445.

POPESCU V. şi colab. — Curs de Pediatrie. Neurologie pediatrică, I.M.F. — Bucureşti, 1981, 105—351.

PREDESCU I. — Actualitatea clinico-epidemiologică a encefalitelor virotice umane primitive cu arbovirusuri, *Spitalul*, 77, 4, 289—297.

PREDESCU I., LÖBEL REBECA, STROESCU GLICERIA — Encefalita de incubaţie. Consiberaţii pe marginea unor cazuri clinice. Com. Sed. Spit. clinic de boli inf. Colentina, 30 martie, 1971.

PRIŞCU R., POPESCU V., DIACONU TH. — Date clinice şi electroencefalografice în encefalitele acute la copil, *Pediatria (Buc.)*, 19, 5, 391—401.

PRIŞCU R., POPESCU V. — Electroencefalografia pediatrică, Ed. medicală, Bucureşti, 1973.

TAINDEL CL., PREDESCU I., MARINESCU VIOLETA, TOMESCU I. — Consideraţii referitoare la două cazuri de rabie la copil, *Viaţa med.*, 1980, 27, 12, 551.

TAINDEL CL., PREDESCU I. şi colab. — Cercetări privind etiologia, clinica şi terapia actuală a encefalitelor acute la copil, Al. IV-lea Congres Naţional de Patologie Infecţioasă. Iaşi, 1981, vol., p. 125.

THIEFERY ST., CHOEN-SOLAL J. — Encéphalites et encéphalopathies aiguë primitives de l'enfant et du nourrison. *Rev. Prat. (Paris.)*, 16, 4, 455—469.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ediţia a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

VOICULESCU M., BRUCKNER SILVIA, PREDESCU I., TAINDEL CL., MARINESCU GH., CIUGARIN MARIA, COTARCEA SOFIA, PĂUN L., HOTNOG EUGENIA, MANIŢIU MARIA — Hormonii corticoizi în terapia neurovirozelor. Indicaţii şi rezultate, *Med. internă, (Buc.)*, 16, 5, 581—589.

10.9. POLIOMIELITA

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

Poliomielita (boala Heine-Medin, paralizia infantilă) este o boală infecţioasă acută şi transmisibilă, predominant a copiilor, determinată de virusurile poliomielitice, caracterizată, în expresie clinică majoră, prin paralizie, flască, urmată deseori de atrofie musculară definitivă.

Boala paralitică reprezintă „un accident neobişnuit", infecţia cu virusul polimielitic rămînînd în imensa majoritate a cazurilor subclinică. Raportul dintre infecţia inaparentă şi cea paralitică a fost apreciat 100 : 1 sau chiar 850 : 1. Infecţia poliomielitică este foarte răspîndită în populaţiile nevaccinate, în contrast cu ceea ce ar sugera incidenţa bolii paralitice.

10.9.1. ETIOLOGIE

Virusurile poliomielitice fac parte din familia *picornaviridae* (*pico*=mic, *rna*=acid ribonucleic), genul *enterovirus*.

Genul enterovirus cuprinde 3 grupe principale : *virusurile poliomielitice* (3 tipuri), *virusurile Coxsackie* (subgrupa *A* cu 24 tipuri, subgrupa *B* cu 6 tipuri) şi *virusurile ECHO* (34 de tipuri). După serotipul ECHO 34, enterovirusurile nou-izolate au fost notate *68, 69, 70* şi *71*.

Enterovirusurile sînt foarte mici (20—30 nm), conţin ARN unispiralat (20—30%), capsida are 32 de capsomeri şi o simetrie cubică-icosaedrică. Habitatul natural şi sediul de multiplicare este tubul digestiv. Sînt rezistente la eter, lipsind lipidele esenţiale ; prezintă stabilitate la pH 3. Majoritatea cresc bine în culturi de țesuturi (de rinichi de maimuță, amnios uman, celule Hela, celule diploide umane etc.).

Virusurile Coxsackie sînt patogene pentru șoarecele sugar. Virusurile ECHO nu produc îmbolnăvire aparentă la nici un animal de laborator, cu excepția tipului 9 pentru șoarecele sugar. Unele tulpini de enterovirusuri posedă hemaglutinine specifice, altele nu ; toate conțin antigene specifice fixatoare de complement.

Enterovirusurile sînt foarte răspîndite pe toată suprafața globului, producînd manifestări clinice foarte variate. Infecțiile enterovirale predomină la copii. Sînt urmate de imunitate specifică. Enterovirusurile pot fi izolate frecvent din scaunul multor persoane sănătoase, îndeosebi de la copii. Circulația cea mai intensă a enterovirusurilor se face printre copiii de vîrstă mică.

Enterovirusurile posedă, pe lîngă enterotropism, și un anumit grad de neurotropism și de viscerotropism (miotropism, miocardotropism). Polimorfismul clinic al neuroinfecțiilor provocate de enterovirusuri este dominat, nu prin frecvență, ci prin importanță, de boala paralitică, a cărei reprezentantă majoră este poliomielita.

Virusurile poliomielitice sînt foarte mici (28 nm). Există 3 tipuri imunologic distincte : *tipul 1* (tulpina prototip Brunhilde), predominant epidemic : *tipul 2* (Lansing), provocînd mai frecvent îmbolnăviri subclinice ; *tipul 3* (Leon), mai rar. Ultimele 2 tipuri au un rol etiopatogenic crescut, după aplicarea vaccinării antipoliomielitice. Sînt rezistente la eter, cloroform, alcool, compuși cuaternari de amoniu (*Bromocet*) și la frig. Rezistă în apa de canal, în lapte și derivate ; sînt foarte sensibile la căldură (mor în 30 de minute la 60^{C}). Sînt distruse de sublimat, agenți oxidanți (apă oxigenată, permanganat de potasiu), raze ultraviolete, ca și de clorinarea puternică a apei.

Virusurile poliomielitice sînt patogene pentru om și maimuță. Boala experimentală se obține pe cale orală sau prin inoculare intracerebrală. Tipul 2 poate fi inoculat și la șobolanul de bumbac. Virusurile poliomielitice se cultivă pe seria de culturi de țesuturi, propice pentru multiplicarea enterovirusurilor, în care produc efecte citopatice caracteristice, care pot fi neutralizate prin seruri imune specifice.

Dezvoltarea tehnicii de creștere a virusurilor pe placă în culturi de țesuturi într-un singur strat (mono- sau unistratificate) a permis izolarea de clone sau linii pure derivate dintr-o singură particulă de virus. Utilizarea acestei tehnici pentru selectarea clonelor cu neurovirulență redusă a contribuit efectiv la prepararea vaccinului cu virus atenuat.

10.9.2. EPIDEMIOLOGIE

În special, în urma aplicării în masă a vaccinării antipoliomielitice cu vaccin de virus viu atenuat, în epidemiologia poliomielitică, s-au produs modificări profunde. Deși continuă să fie răspîndită pe întregul glob, incidența morbidității diferă astăzi foarte mult, față de trecut, de la teritoriu la teritoriu, în strictă dependență de aplicarea măsurilor de profilaxie specifică. Actualmente, în țările care au aplicat vaccinarea antipoliomielitică, poliomielita mai apare numai în mici focare epidemice sau în cazuri sporadice, de obicei la nevaccinați, tinzînd către dispariție.

Morbiditatea, considerabilă pînă în 1960, a fost redusă la cifre minime. În țara noastră, de la o morbiditate de 42,6 la 100 000 locuitori, în 1957, a scăzut după 1960 la 0,04—0,1 la 100 000 de locuitori. În ultimii 20 de ani, incidența poliomielitei a diminuat mult în Europa, America de Nord, Japonia, Australia și Noua Zeelandă. În țările în curs de dezvoltare din zonele tropicale și subtropicale, poliomielita este endemică, dar cu nivel ridicat de morbiditate (morbiditate epidemică).

În zonele temperate, la populații nevaccinate, poliomielita este mai frecventă *vara-toamna ;* la tropice, este uniformă în tot timpul anului.

Repartiția pe vîrstă. Poliomielita este o boală predominant a copilăriei. În primele 3 decade ale secolului al XX-lea, imensa majoritate a bolnavilor erau copii sub 5 ani vîrstă, cei mai mulți sub 2 ani. Această repartiție după vîrstă, se menține și astăzi în țările subdezvoltate, tropicale, și subtropicale, unde poliomielita este endemică. În decadele următoare, în zonele cu epidemii periodice, s-a produs o deplasare a incidenței către grupele de vîrstă mai mari, cu număr relativ mic de cazuri în primii 5 ani de viață, cu morbiditate maximă la grupa de vîrstă 5—14 ani și o creștere a proporției îmbolnăvirilor la adolescenți și adulți tineri, care au ajuns să reprezinte, în ultimii 30 de ani, 1/3—1/2 din cazurile de poliomielită.

Sexul. Băieții sînt mai frecvent afectați (cu 10—30% mai mult) decît fetele.

Sursa de infecție, reprezentată numai de *om,* cuprinde : bolnavii cu forme clinice manifeste (paralitice sau neparalitice), persoane cu infecții inaparente, purtătorii sănătoși de virusuri. Nu se cunosc purtători cronici de virus poliomielitic. Virusul se găsește în orofaringe și în tractul intestinal. Din orofaringe, poate fi izolat în ultimele 4—5 zile ale incubației și în primele 3—4 (maximum 10) zile de boală. Eliminarea virusului prin fecale, care este masivă, are loc înaintea apariției primelor semne de boală, intensificîndu-se în prima săptămînă (contagiozitate maximă), continuînd 2—6 săptămîni (în cazuri rare pînă la 4—6 luni) de la îmbolnăvire.

Transmiterea se face prin contact direct interuman, aerogen, prin picături, și pe cale fecal-orală, prin excrete. Virusul se poate transmite și indirect, prin obiecte contaminate, prin apă și alimente contaminate (lapte, legume, fructe crude, stridii, scoici). Nu poate fi neglijat nici rolul muștelor.

Contagiozitatea poliomielitei este foarte mare, dar 95—98% din infecții rămîn inaparente. Capacitatea de diseminare a virusului este corelată cu vîrsta, copiii sub 2 ani părînd a avea cel mai important rol în această privință.

Receptivitatea este generală. Copiii născuți din mame imune posedă o imunitate pasivă, care dispare în 3—4 luni, ceea ce recomandă începerea vaccinării la 3 luni sau chiar mai devreme (6 săptămîni). Consecutiv vaccinărilor, prin infecții inaparente și abortive, se produce treptat o maturizare imunologică a copiilor, care-i face rezistenți la boală.

Imunitatea este specifică de tip și durabilă. Anticorpii neutralizanți apar precoce și persistă foarte mulți ani, chiar toată viața. Anticorpii fixatori de complement apar după primele 7 zile de boală, iar cei neutralizanți apar în a 4-a sau a 5-a zi. Se mențin puțin timp după vindecare (pînă la 1 an) indicînd o infecție recentă.

Reîmbolnăvirile de poliomielită sînt foarte rare și se produc cu un alt tip de virus.

Ca proces epidemiologic, poliomielita evoluează *sporadico-endemic sau endemo-epidemic*, în diferite teritorii și grupe de populație, în funcție de fondul de imunitate al colectivității și de influența exercitată de factorii naturali și economico-sociali.

În țara noastră, actualmente, poliomielita se caracterizează epidemiologic astfel : indice scăzut de morbiditate, dispariția epidemiilor de poliomielită, absența periodicității și dispariția sezonalității estivo-automnale, absența focarelor epidemice extinse (extrem de rar, apar microfocare epidemice, acolo unde s-au produs goluri în vaccinarea antipoliomielitică), prezența de cazuri sporadice la nevaccinați sau gravitînd în jurul perioadelor de administrare a vaccinului, afectarea cu precădere a grupelor de vîrstă mici (sub 1 an) și a copiilor de 1—14 ani, schimbarea raportului între cele 3 tipuri de virus polio circulante (preponderența tipului 3 și în ultimii ani a tipului 2, cu apariția foarte rară a tipului 1).

10.9.3. PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. *Poarta de intrare* a virusului în organism este orofaringele și tractul intestinal, dar poate pătrunde și pe cale respiratorie prin mucoasa nazală. Virusul se multiplică în celulele epiteliale ale faringelui, intestinului și în țesutul limfatic al acestora (amigdale, ganglioni limfatici, plăci Peyer).

Infecția poliomielitică se dezvoltă în *3 stadii :*

— *Stadiul intestinal* de localizare și multiplicare a virusului este obligatoriu pentru orice infecție poliomielitică. Acest stadiu corespunde infecțiilor inaparente, care duc la o imunizare ocultă. Este obligatoriu și în vaccinarea pe cale orală. În unele cazuri, apar discrete modificări catarale, digestive sau respiratorii.

— *Stadiul de viremie* se realizează numai atunci cînd virusul, depășind apărarea locală, pătrunde în sînge. Survine către sfîrșitul incubației și în cursul bolii minore. Se poate termina prin neutralizarea virusului de către anticorpii circulanți sau de gammaglobulinele administrate precoce sau, dimpotrivă, prin propagarea virusului pe cale sanguină către sistemul nervos central. Avînd în vedere cele două posibilități, stadiul de viremie este considerat o „adevărată placă turnantă“ pentru evoluția infecției poliomielitice.

— *Stadiul de invazie a sistemului nervos central* survine numai în 1—2% din cazuri. Virusul traversează bariera hematomeningiană, trece prin sinapsa mioneurală, ia calea cilindraxonilor, către măduva spinării sau creier. Invazia sistemului nervos central este favorizată de o serie de factori : eforturi fizice, insolație, surmenaj psihic, traumatisme, operaţii nazofaringiene, amigdalectomii (favorizează apariţia de forme bulbare, virusul putîndu-se propaga prin fibrele nervoase spre creier), extracţii dentare, injecţii intramusculare, graviditate, factori constituţionali. Pe lîngă aceşti factori, care ţin de organismul-gazdă, intervin şi puterea invazivă şi capacitatea paralitogenă a virusului.

În nevrax, virusul se multiplică în celulele nervoase, mai ales în neuronii motori, a căror vulnerabilitate faţă de virus este foarte mare. Virusul este prezent în nevrax cu multe zile înainte de apariţia leziunilor neuronale şi a manifestărilor clinice consecutive acestora. Se pot produce şi leziuni ale neuronilor de origine ai nervilor vasomotorii din tractul intermediu lateral al măduvei spinării, provocînd spasme vasculare şi antrenînd tulburări de tip ischemic, pe segmentele afectate. În formele severe, apar şi leziuni capilare, manifestate prin creşterea permeabilităţii capilare şi edem, iar în cadrul sindromului capilar generalizat prin vărsături şi scaune hemoragice.

Anatomie patologică. Se constată leziuni în nevrax şi în alte organe (inimă, plămîn, ficat etc.).

În nevrax, leziunile domină în coarnele anterioare ale măduvei spinării, dar pot fi constatate şi în bulb, punte, mezencefal, scoarţa cerebrală, aria motorie a girusului precentral, măduvă, coarnele posterioare, coloana Clarke, ganglionii spinali. Afectarea primară a neuronilor motorii se produce în corpul celulei. Prima modificare constă în cromatoliza difuză a substanţei Nisl din citoplasmă ; aceasta este urmată de modificări ale nucleului şi infiltraţie pericelulară de polimorfonucleare şi monocite. În acest stadiu, procesul este reversibil şi se poate produce recuperarea completă ; dacă continuă, se ajunge la distrugerea totală a celulei nervoase, cu neuronofagie şi formarea de nodul cicatriceal glial. Aspectul microscopic nu este patognomonic pentru poliomielită, deoarece leziuni similare pot fi provocate şi de alte virusuri neurotrope, dar distribuţia (topografia) leziunilor şi a virusului în sistemul nervos central are o importanţă diagnostică considerabilă.

Macroscopic, măduva spinării şi adesea emisferele cerebrale apar intens hiperemiate, cu sufuziuni hemoragice prevalent în substanţa cenuşie, la nivelul umflăturii lombare şi cervicale.

În cazurile letale, se constată leziuni în miocard, degenerescenţă a fibrelor musculare, edem pulmonar difuz, eroziuni ale mucoasei digestive.

10.9.4. TABLOU CLINIC

Incubaţia, în medie, este de 7—14 zile (extreme : 3—35 zile).

În evoluţia clinică a poliomielitei paralitice, se pot distinge o serie de perioade.

Perioada prodromală *(boala minoră)*. *Durata* acestei perioade este de 2—4 zile, corespunzînd viremiei şi primei „cocoaşe“ febrile.

Simptomatologia este nespecifică : *febră* (38—39°), *simptome catarale respiratorii* (coriză, faringită), *dureri musculare* (sugerînd gripa uşoară), frecvent *simptome digestive* (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale). Uneori, se asociază o „coloratură nervoasă“ : indispoziție, iritabilitate, insomnie, somnolență, cefalee, dureri în membre. La început, L.C.R. este normal; peste 2—3 săptămîni, se constată o creștere ușoară a proteinorahiei, ceea ce arată că s-au produs unele modificări inflamatorii.

Evoluția poliomielitei se poate opri la acest stadiu, dînd *forme abortive*.

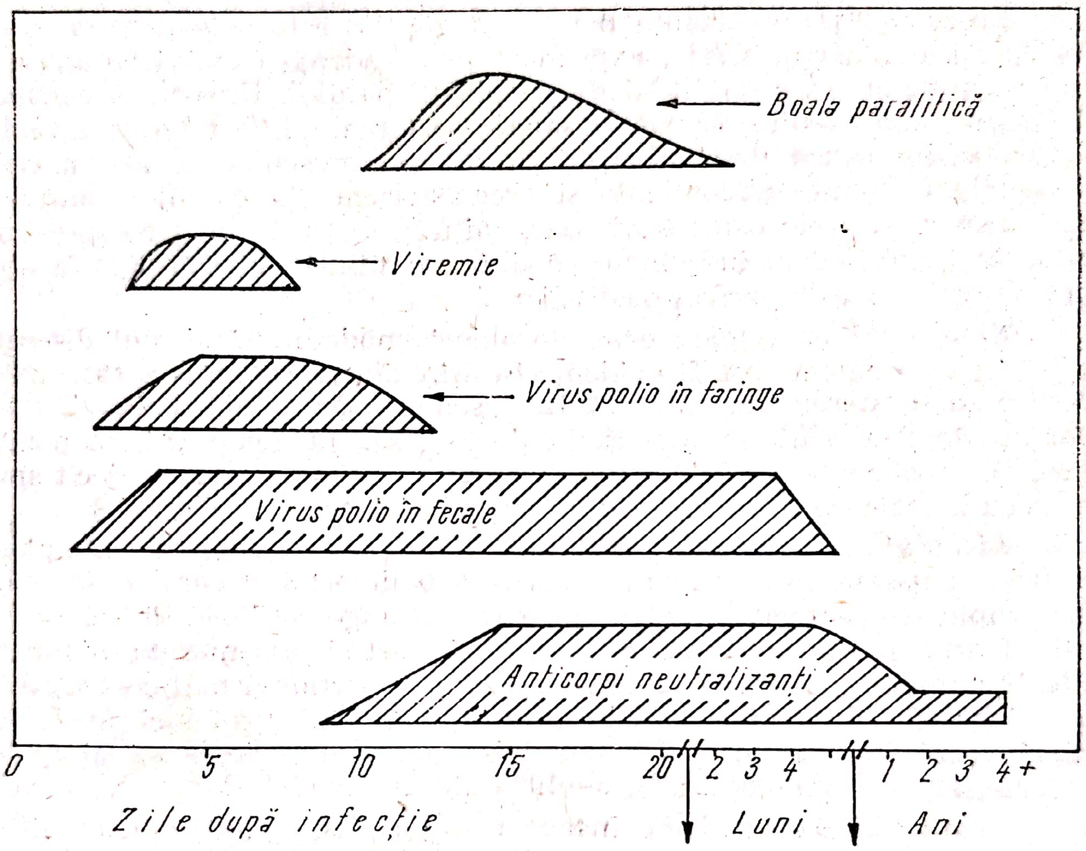


Fig. 10.1 — *Poliomielita paralitică.* Evoluția datelor clinice și de laborator.

În 5—10% din cazuri, mai ales la copii mari și la adulți, perioada prodromală poate lipsi, boala începînd direct cu paralizii (așa-numitele „paralizii de dimineață").

Perioada de latență *(intervalul liber).* Este formată din *2—4 zile* de sănătate aparentă și afebrilitate, care urmează după boala minoră.

Perioada de boală majoră. Aceasta durează *10—14 zile.* După perioada de latență, boala reîncepe brusc, cu *febră* ridicată și cu *simptomatologie nervoasă* accentuată. Ridicarea temperaturii la valori mai înalte decît în perioada prodromală (40—41°) imprimă curbei febrile un aspect difazic, comparabil cu profilul spinării unui dromader („febra în dromader"). Acest aspect lipsește uneori.

În mod obişnuit, boala majoră decurge în 2 stadii :

— *Stadiul preparalitic* durează din momentul revenirii febrei şi pînă la apariţia paraliziilor (ore—5 zile ; excepţional 10—14 zile). Tabloul clinic este dominat de *febră* şi de *simptome nervoase:* cefalee, indispoziţie, irascibilitate, dureri musculare, nevralgii, uneori parestezii, hiperestezie cutanată şi musculară. La unii copii, se observă contracţii musculare fasciculare, sub formă de tresăriri. Mai pot să apară *scăderea forţei musculare,* în unele segmente.

Frecventă şi importantă pentru diagnostic este *cefalopareza, cefaloplegia* sau „inerţia cefei", exprimată prin căderea capului pe spate la ridicarea de umeri a copilului de pe planul patului. Uneori, se constată deplasarea ombilicului de partea sănătoasă („semnul de migrare a ombilicului"), din cauza unor discrete pareze ale musculaturii abdominale. Reflexele cutanate abdominale şi cremasteriene (la băieţi) diminuă şi apoi dispar, iar cele osteotendinoase, iniţial exagerate prin compresiune radiculară prin edem inflamator medular, diminuă ulterior pînă la abolire. Conştienţa este perfect păstrată.

Sindromul meningian este, de obicei, moderat. Cînd sînt discrete, semnele meningiene pot fi evidenţiate prin diverse manevre, care exteriorizează creşterea tensiunii L.C.R. : „semnul sărutului" (bolnavii nu-şi pot atinge genunchii în încercarea de a-şi săruta genunchii, în poziţia şezînd), „semnul trepiedului" (bolnavul nu poate sta în şezut, decît sprijinit cu mîinile pe planul patului şi ducînd picioarele în abducţie).

Lichidul cefalorahidian, uşor hipertensiv, este clar şi prezintă pleiocitoză, cu uşoară predominanţă iniţială a polimorfonuclearelor, înlocuite însă rapid de limfocite, a căror proporţie ajunge la 80%. Proteinorahia este foarte puţin crescută. Se constituie astfel aşa-numita disociaţie citoalbuminică, numărul elementelor fiind proporţional mai crescut decît proteinorahia. Ulterior, celulele scad, iar nivelul proteinei în L.C.R. creşte, realizîndu-se în a 2-a sau a 3-a săptămînă de boală disociaţia inversă, albuminocitologică. În 5—10% din cazuri, L.C.R. rămîne normal.

— *Stadiul paralitic* începe odată cu *paraliziile* poliomielitice, care au următoarele caractere : paralizie flască, cu hipotonie, cu abolirea mişcărilor active ; reflexele osteotendinoase sînt abolite sau foarte mult diminuate ; paraliziile sînt asimetrice ca topografie (uneori în diagonală, afectînd membrul inferior de o parte şi membrul superior de cealaltă parte) şi inegale ca intensitate (pareze sau plegii) ; predomină la muşchii rădăcinii membrelor ; se însoţesc de hipotrofii şi sînt urmate de *atrofii musculare* severe, cu reducerea importantă a forţei segmentare.

Muşchii mai des afectaţi sînt : deltoidul, supraspinosul şi subspinosul, cuadricepsul, peronierii, tibialul anterior şi posterior, fesierii, musculatura şanţurilor vertebrale şi musculatura abdominală. Un caracter diferenţiator al paraliziilor poliomielitice îl constituie faptul că nu se însoţesc de tulburări ale sensibilităţii obiective. În mod obişnuit, paraliziile se instalează în prima săptămînă a bolii majore, fiind precedate cu 2—3 zile de slăbirea progresivă a forţei segmentare. Practic, apariţia de noi paralizii şi extinderea lor este posibilă atîta timp cît bolnavul prezintă febră. Instalarea de paralizii, după ce temperatura a scăzut la normal, se produce rar.

Sindromul meningian se menţine şi în stadiul paralitic.

Modificările neurovegetative se exprimă prin tulburări vasomotorii, transpiraţii profuze, răcirea extremităţilor, scăderea indicelui oscilometric. Frecvent, apare pareză vezicală şi retenţie de urină. De asemenea, constipaţia rebelă este destul de frecventă, dar de obicei tranzitorie.

Durerea spontană şi exacerbată prin manevre obligă la poziţii antalgice. Fiind provocată prin iritaţie meningiană şi leziuni de ganglioradiculită, nu cedează la analgezice şi se calmează mai bine prin aplicarea de comprese calde. Se mai constată : *spasme musculare* la muşchii antagonişti celor paralizaţi, favorizînd atitudini vicioase şi deformaţii ; încordare psihomotorie ; executarea de mişcări inverse celor comandate, sinkinezii, substituţii musculare, cu folosirea pentru anumite mişcări a altor muşchi decît cei paralizaţi.

Starea de *conştienţă* este păstrată, dar tulburări psihice există, în special anxietate, mai direct exprimată la copiii mai mari, şi insomnie.

Se pot adăuga : tahicardie, extrasistole, dureri precordiale exprimate şi prin modificări ECG, sugestive pentru un grad de miocardită.

Perioada de retrocedare a paraliziilor *(de recuperare).* Începe după 10—14 zile, de la debutul bolii majore ; durează săptămîni, luni şi chiar 1—2, maximum 3 ani (după alţi autori limita maximă este 18 luni), încheindu-se cu vindecarea sau cu instalarea definitivă a sechelelor. Retrocedarea paraliziilor se face în ordine inversă, faţă de apariţia lor, ultimele instalate retrocedînd primele. Muşchii extremităţilor îşi revin mai rapid decît cei ai rădăcinilor membrelor. Cu cît extinderea şi intensitatea leziunilor din nevrax sînt mai limitate, cu atît recuperările sînt mai rapide şi mai complete, recuperarea fiind maximă în primele 3 luni, cînd se obţine 50% din totalul recuperării. În primul an, mai poate recupera pînă la 75%, iar restul de 25% în al 2-lea şi în al 3-lea an. Electromiografia este utilă în întocmirea bilanţului deficitului muscular şi al aprecierii recuperărilor.

Perioada de sechele. Este caracterizată prin instalarea de *paralizii definitive*, cu *atrofii musculare*, care se produc într-o lună sau două, cu deformaţii şi tulburări trofice. Dintre bolnavii cu formă paralitică, 10—15% rămîn cu deficite motorii nerecuperabile. Deformările cele mai frecvente sînt : picior varus ecvin (paralizia extensorilor şi păstrarea tibialului), picior valgus (paralizia tibialului anterior şi păstrarea peronierilor), picior plat (paralizia peronierilor şi flexorilor plantari), genu recurvatum (paralizia cuadricepsului), picior balant (paralizia tuturor muşchilor unui membru inferior), deformaţii ale coloanei vertebrale (cifoză, lordoză, scolioză) şi ale bazinului. Tulburările trofice cele mai grave sînt cele care survin la copil, îndeosebi la cei mici în perioada activă de creştere, şi care duc la opriri în dezvoltarea scheletului, cu scurtări ale membrului paralizat.

10.9.5. FORME CLINICE

Formele clinice ale poliomielitei se pot sistematiza în 2 categorii mari : *forme neparalitice* şi *forme paralitice.*

Forme neparalitice (imensa majoritate a cazurilor de infecţie poliomielitică) :

— *Infecţia inaparentă,* asimptomatică, reprezintă 90—95% din totalul infecţiilor poliomielitice. Este diagnosticată serologic prin prezenţa anticorpilor neutralizanţi, în special. Lasă imunitate solidă.

— *Forma abortivă* prezintă numai simptomatologia bolii minore şi durează de la cîteva ore la cîteva zile. Se poate manifesta cu fenomene respiratorii sugerînd o gripă uşoară („gripa de vară“) sau cu tulburări gastrointestinale („diareea de vară“). Diagnosticul dificil clinic, în afara condiţiilor de epidemie, se face prin izolarea virusului din faringe sau din materiile fecale şi prin reacţii serologice. În mod obişnuit, L.C.R. este normal, dar după mai multe zile se poate observa o creştere a celulelor şi a proteinorahiei. Nu există semne clinice de afectare a sistemului nervos central.

Forma meningiană sau *meningita poliomielitică* este o meningită seroasă sau meningită aseptică, cu L.C.R. clar sau uşor opalescent, cu 15—500 elemente/mm^3, rar cu 1 000—2 000/mm^3, predominînd limfocitele, deşi iniţial pot prevala polinuclearele. Proteinorahia este normală în prima săptămînă, dar creşte în a 2-a şi a 3-a săptămînă. Glicorahia este normală. Virusul poliomielitic a fost izolat rar din L.C.R. Se însoţeşte de anxietate, dureri musculare, hipotonie şi slăbiciune musculară, modificări de reflexe, pareze fruste, pasagere, transpiraţii profuze. Evoluţia meningitei este benignă, defervescenţa producîndu-se în 3—5 zile ; modificările L.C.R. persistă însă 2—3 săptămîni. Lasă o imunitate solidă.

Forme paralitice :

— *Forma spinală* este cea mai frecventă, reprezentînd aprox. 60% din formele paralitice. După topografia leziunilor, poate fi : *lombară* (joasă), *toracică* (medie), *cervicală* (înaltă).

Paraliziile membrelor predomină cel mai frecvent la membrele inferioare. După intensitatea afecţiunii neuromusculare, se pot produce pareze (cînd 1/3 din celulele nervoase ale unui centru motor au fost distruse) sau paralizii, plegii (cînd 50—75% din neuroni au fost distruşi).

După topografia şi extinderea paraliziilor membrelor, se constată : monoplegie (monopareză) inferioară sau crurală (mai frecventă) ; monoplegie superioară sau brahială (mai rar decît precedenta) ; paraplegie (afectarea ambelor membre inferioare) ; diplegie brahială (paralizia ambelor braţe) ; triplegie şi tetraplegie. Foarte rar, se constată hemiplegie sau hemipareză.

Paraliziile trunchiului generează diferite tulburări, în raport cu localizarea lor : paraliziile musculaturii abdominale pot provoca eventraţii ; paraliziile musculaturii dorsolombare determină deficite de postură ; paraliziile muşchilor intercostali, mai ales ale diafragmului (lezarea celulelor nervoase din segmentele toracic superior şi cervical din măduva spinării), duc la insuficienţă respiratorie „ameninţătoare de viaţă“, forma uscată ; prin reducerea eficienţei mecanicii ventilatorii pulmonare vocea devine stinsă, tusea ineficientă. Paralizia respiratorie apare rar precoce ; ea survine mai tîrziu, persistă mai multe zile și se termină de cele mai multe ori cu recuperare completă. Paralizia diafragmului pune în acțiune mușchii accesorii ai respirației.

Paralizia gîtului este concretizată în paralizia cefei sau a sternocleidomastoidianului.

— *Forma bulbară* survine în proporție de 5—10, maximum 25% din numărul total de cazuri. Reprezintă 85% din cazurile de poliomielită, care apare la amigdalectomizați, în interval de 30 de zile de la intervenție. Poliomielita bulbară poate să apară independent, în afara oricăror manifestări clinice de afectare a măduvei spinale. Forma bulbară este potențial cea mai amenințătoare de viață.

În cadrul formei bulbare, se pot produce :

Paraliziile nervilor cranieni (perechile : III, IV, V, VI, VII, VIII). De departe, cele mai frecvente sînt paraliziile faciale, de obicei unilaterale și de tip periferic ; urmează ca frecvență paraliziile nervilor motori oculari, paraliziile perechii a V-a și foarte rară este afectarea perechii a VIII-a.

Paraliziile nervilor cranieni posteriori (perechile : IX, X, XI, XII). Cea mai frecventă din toate afectările nervilor cranieni (anteriori și posteriori împreună) este lezarea perechii a X-a (vagul), care determină pareză sau paralizie a palatului moale, a faringelui și a corzilor vocale. Ar urma în ordinea incidenței, paraliziile perechilor a XI-a (accesorius) și a XII-a (hipoglos). Paraliziile de nervi cranieni posteriori sînt cele mai grave, deoarece determină tulburări de deglutiție, de respirație și de masticație. Vocea devine nazonată, vălul palatului atîrnă imobil, saliva și secrețiile orofaringiene nu mai pot fi eliminate sau înghițite, se acumulează în orofaringe ; uneori, pot refula pe nas, dar cel mai adesea în cantitatea cea mai mare se scurg prin laringe, producînd obstruarea căilor respiratorii și ducînd la asfixie mecanică. Apariția stridorului laringian este un semn foarte periculos. Paraliziile de nervi cranieni posteriori determină forma de insuficiență respiratorie „umedă“, cu „gargariseală“ de secreții, tuse ineficientă și sufocație treptată.

Afectarea centrului respirator determină respirație neregulată ca ritm și amplitudine, superficială, cu perioade de apnee prelungită, determinînd : hipoxie, hipercapnie, cianoză, hipertermie, tahicardie, oscilații ale tensiunii arteriale, de la hipertensiune, la șoc cu hipotensiune în final. Copilul bolnav devine confuz, delirant, comatos și, în final, se produce stop respirator. Prin afectarea centrului respirator, se produce o dezorganizare totală a respirației, așa-numita „anarhie“ respiratorie.

Afectarea centrului circulator, a centrilor vasomotori (vasoconstrictor și vasodilatator) se manifestă prin modificări ale pulsului, care devine foarte rapid, filiform, neregulat ; presiunea arterială oscilează de la valori ridicate la hipotensiune. Pielea are o culoare roșie-cireșie, care progresează către pestriț-cianotică. Copilul bolnav prezintă transpirații profuze, hipertermie centrală (temperatura rectală ridicată), tegumente reci și umede, anxietate marcată, agitație, uneori euforie, stare confuzională, asurzirea zgomotelor cardiace. Moartea survine în stare de șoc, în stop cardiorespirator ireversibil. De altfel, manifestările terminale sînt similare cu cele observate în insuficiența mare respiratorie. Afectarea centrilor bulbari, respiratori și cardiovasculari, ca și paraliziile nervilor cranieni posteriori, imprimă tabloului clinic un caracter de deosebită gravitate, constituind, alături de formele cu insuficiență respiratorie prin paralizia musculaturii respiratorii efectorii, categoria așa-numitelor forme „amenințătoare de viață“.

— *Forma encefalitică* se manifestă prin tulburări de conștiență, confuzie, dezorientare, somnolență și comă. Polioencefalita poate evolua ca : encefalită difuză, encefalită de focar (pseudotumorală) sau encefalită cerebeloasă (cerebelită).

— *Forme mixte :* spinobulbare, spinoencefalitice, bulboencefalitice, spinobulboencefalitice, encefalomielitice.

— *Forme atipice.* Poliomielita evoluează uneori atipic, fiind individualizate actualmente următoarele 3 tipuri de tablouri clinice : tetraplegie spastică, mielită transversă, ataxie acută cerebeloasă.

— *Forme clinice* în raport cu evoluția paraliziilor : forme ascendente, de obicei foarte grave, mai ales cînd afectează bulbul ; forme descendente, encefalomielitice, mai favorabile ca evoluție, cu afectare spinală ușoară, manifestate cel mai adesea prin pareze și nu prin plegii.

Forme clinice după vîrstă :

— *Poliomielita la sugar* este în general severă, cu afectarea difuză a nevraxului, cu frecvente forme bulbare și encefalitice, cu letalitate mare. În formele spinale, la această vîrstă, recuperarea este dificilă și incompletă, iar sechelele definitive sînt deosebit de severe, invalidante.

— *Poliomielita la adolescent* are un debut adeseori atipic, cu absența perioadei prodromale, cu perioada preparalitică mai lungă, iar sindroamele algic și meningian sînt mai pronunțate, decît la copil. Formele înalte, „amenințătoare de viață“ (bulbare și bulboprotuberanțiale) sînt mai frecvente, ceea ce a făcut să se vorbească despre „ascensiunea către cap“ a poliomielitei, paralel cu înaintarea în vîrstă.

— *Poliomielita la adult* are o letalitate mare.

Poliomielita și sarcina. Gravidele fac poliomielita de 2—3 ori mai frecvent decît femeile neînsărcinate, receptivitatea fiind cu atît mai ridicată cu cît sarcina este mai avansată. Poliomielita evoluează mult mai sever la gravide, iar mortalitatea este mai mare (9—10%). Infecția poliomielitică exercită o acțiune nocivă asupra embrionului sau fătului, determinînd avort sau naștere de feți morți în 1/3 din cazuri. Posibilitatea infecției intrauterine, prin transmiterea transplacentară a virusului poliomielitic nu este demonstrată și nu se cunosc cazuri sigure de poliomielită congenitală, deși unii autori le acceptă. Îmbolnăvirile semnalate la nou-născuți sînt, de obicei, rezultatul unei infecții în cursul nașterii sau după naștere.

Poliomielita la vaccinați. Această formă clinică, individualizată în etapa consecutivă aplicării vaccinării antipoliomielitice, apare la copii vaccinați antipoliomielitic cu cel puțin 2—3 luni înainte de debutul poliomielitei. Tabloul clinic și evolutiv este mai moderat. Predomină monoparezele, în special inferioare, cu retrocedarea rapidă și atrofii moderate sau absente. Aceste forme ridică probleme deosebite de diagnostic pozitiv etiologic și de diagnostic diferențial cu neuroviroze paralitice de alte etiologii enterovirale. De asemenea, pun în discuție corectitudinea și eficiența vaccinării antipoliomielitice anterioare la copiii respectivi, ca și posibilitatea existenței unor deficiențe imunitare (hipogammaglobulinemie). Etiologic, se constată în Europa preponderența tipului III în poliomielita apărută la vaccinați.

Poliomielita paralitică asociată vaccinării antipoliomielitice. Se consideră ca poliomielită asociată vaccinării antipoliomielitice orice îmbolnăvire paralitică, care survine în interval de 5—6 zile (unii autori consideră minimum absolut pentru apariția paraliziei 6 zile) pînă la 30—35 de zile de la aplicarea vaccinării la recipienții de vaccin și pînă la 60 de zile la contacții de recipient de vaccin. Pentru acceptarea ca atare a acestei forme clinice, se cere ca paralizia să fie evident de neuron motor periferic, să nu existe alte infecții, de alte variate etiologii, cu atingeri de neuron motor periferic în perioada și în populația respectivă, investigațiile virusologice, testele cu markeri genetici să deceleze tulpini de virus poliomielitic din vaccin la bolnavii respectivi, excluzînd prezența tulpinilor sălbatice de virus. În apariția acestei forme clinice, se poate pune în discuție, pe lîngă eventuale deficiențe imunitare ale copiilor vaccinați, posibilitatea creșterii neurovirulenței, cu redobîndirea capacității neuropatogene a tulpinii vaccinale, ca și calitatea virusului inclus în vaccin produs de fiecare țară. Dar este bine cunoscut și deplin demonstrat faptul că vaccinul antipoliomielitic oral este unul din cele mai sigure vaccinuri antipoliomielitice, iar riscul de poliomielită vaccinală este minim (1 la 1 milion de vaccinați antipoliomielitic).

S-a descris, de asemenea, tabloul paretic frust denumit *„deficit motor tranzitoriu“* asociat cu vaccinarea antipoliomielitică. Etiologic, se constată preponderența tipului 3, urmat ca incidență de tipul 2 de virus poliomielitic.

10.9.6. COMPLICAȚII

Poliomielita paralitică se asociază frecvent cu variate complicații, unele de mare gravitate.

Complicații pulmonare : atelectazie, edem pulmonar, pneumonie interstițială cu virus poliomielitic, bronhopneumonii și pneumonii bacteriene.

Complicații cardiovasculare : miocardită (în 10—20% din cazuri), contribuind astfel la deces ; insuficiență circulatorie periferică, hipertensiune arterială, care se estimează că apare la 40—50% din bolnavii de poliomielită. La cei care nu au necesitat protezare respiratorie, hipertensiunea scade într-o săptămînă, dar la cei la care s-a folosit respirație asistată, hipertensiunea arterială persistă mai multe săptămîni, devenind potențial malignă.

Complicații digestive : atonie gastrică acută, ileus paralitic, hemoragii digestive. Pot surveni în formele severe de poliomielită și necesită intervenție medico-chirurgicală promptă.

Complicații renale. Litiaza renală este favorizată de imobilizarea prelungită a bolnavului și determinată de tulburări în metabolismul calciului, decalcifierea oaselor neantrenate funcțional și creșterea consecutivă a valorilor calciului seric și urinar. Sînt frecvente, de asemenea, infecțiile urinare, facilitate de staza urinară și declanșate de cateterismele repetate, în caz de pareză vezicală, care se asociază adeseori poliomielitei paralitice.

Alte complicații : escare de decubit, tulburări psihice de ordin emoțional, stări de panică, anxietate persistentă, depresie.

Reîmbolnăvirile de poliomielită paralitică sînt excepțional de rare. Deși, teoretic, sînt posibile prin infecția cu un alt tip de virus, decît cel care a provocat prima îmbolnăvire, reinfecțiile cu celelalte tipuri de virus poliomielitic evoluează de obicei sub formă inaparentă sau abortivă. Reîmbolnăvirea paralitică poate fi determinată mai probabil de alte enterovirusuri din grupurile ECHO sau Coxsackie.

10.9.7. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Acesta trebuie să fie cît mai precoce, pe cît posibil în stadiul preparalitic, bazîndu-se pe *date epidemiologice, date clinice* și (în oarecare măsură) pe anumite *modificări ale L.C.R.*

Diagnosticul etiologic se precizează prin *izolarea virusului poliomielitic* și, la care se adaugă și *reacțiile serologice* obligatorii, în special cînd virusul se izolează din spălătură (exsudat) nazofaringian (în primele zile de boală) și mai ales din fecale, prin care virusul se elimină aprox. 3 săptămîni la imensa majoritate a bolnavilor. Izolarea virusului din L.C.R. sau din substanța nervoasă (la necropsie) este singură suficientă pentru demonstrarea etiologiei, dar se realizează mult mai rar.

Ca teste serologice se folosește *reacția de fixare a complementului,* considerată mai demonstrativă pentru o infecție recentă, actuală, și reacția de neutralizare, urmărindu-se creșterea lor în dinamică, în seruri-pereche, recoltate la interval de 2—3 săptămîni, considerîndu-se, ca semnificativă creșterea de 4 ori a titrului anticorpilor în convalescență, față de perioada inițială a bolii, cînd s-a efectuat prima recoltare.

Precizarea etiologiei poliomielitice a devenit mai complexă în perioada actuală, *după aplicarea vaccinării antipoliomielitice* în masă cu vaccin cu virus viu atenuat, în numeroase țări, între care și țara noastră. Aceasta implică, pe lîngă izolarea unuia sau mai multor tipuri de virus poliomielitic, necesitatea diferențierii între tipurile sălbatice și vaccinale de virus poliomielitic, ca și intensificarea investigațiilor virusologice, în direcția izolării și identificării eventual a altor agenți enterovirali, din grupurile Coxsackie sau ECHO, potențial paralitogeni, care ar putea interveni în etiologia bolii paralitice. De asemenea, se ia în considerare evoluția paraliziei, mai ales durata persistenței acesteia. Întrucît operațiunile pentru precizarea etiologiei necesită și actualmente mult timp, și pînă la finalizarea acestora nu este deplin justificat diagnosticul cert de „poliomielită", se poate formula un diagnostic clinic, care să sugereze etiologia și anume : „neuroviroză paralitică de etiologie neprecizată, clinic poliomielită“.

Diagnosticul diferențial. Acesta este doesebit de extins și variat, în raport cu cele 2 categorii principale de forme clinice : neparalitice și paralitice.

Diagnosticul diferențial al poliomielitei neparalitice, pentru *forme abortive* se face cu:

— infecții virale respiratorii, gripă, adenoviroze (datele epidemiologice, evoluția clinică ulterioară, izolarea virusului și testele serologice lămuresc diagnosticul);

— enterocolita cu variate etiologii (coprocultura, examenele virusologice contribuie la precizarea etiologiei) ;

— infecții cu alte enterovirusuri (Coxsackie, ECHO), care pot evolua cu fenomene respiratorii și digestive (diferențierea se face numai prin metode virusologice și serologice).

Pentru *forma meningiană,* diagnosticul diferențial se face cu :

— meningite virale (izolarea virusului din L.C.R., reacții serologice) :

— meningita tuberculoasă (tablou clinic, L.C.R. caracteristic) ;

— meningita leptospirotică (date epidemiologice, izolarea leptospirei sau reacția de aglutinare-liză) ;

— reacții meningiene în cursul unor boli infecțioase cu modificări minime ale L.C.R. ;

— reacții meningiene în vecinătatea unor procese patologice juxtameningiene, de ex. sinuzită, mastoidită etc. (număr mic de elemente, albuminorahie crescută) ;

— tumori ale sistemului nervos central (creșterea minimă a numărului de elemente, albuminorahie mult crescută).

Diagnosticul diferențial al poliomielitei paralitice se face cu:

a) *Afecțiuni neurologice cu paralizii de tip flasc :*

— neuroviroze paralitice determinate de celelalte enterovirusuri Coxsackie și ECHO, îndeosebi tipurile Coxsackie A_7, $ECHO_7$ subtipul 1 — poliolike, enterovirusul 71 (se diferențiază de cele poliomielitice prin evoluție, acestea retrocedînd în maximum 6 luni, cu recuperare deplină ; izolarea virusului și serologie semnificativă precizează etiologia) ;

— poliradiculonevrita sau sindromul Guillain-Barré (paraliziile afectează preferențial segmentele distale ale membrelor, sînt simetrice, cu tulburări de sensibilitate, frecvent cu diplegie facială ; în L.C.R. disociație albuminocitologică ; retrocedarea și vindecarea este adeseori rapidă și completă) ;

— polinevrite și nevrite izolate periferice și de nervi cranieni de etiologie infecțioasă (difterică, virală) și toxică (plumb, arsenic, alcool etc.) ; sînt paralizați mușchii inervați de nervul afectat (radial, cubital etc.). Paralizia flască poate să apară și după ingestia de ortotricresilfosfat, lichid uleios, confundat cu uleiul comestibil ;

— rabia paralitică (evoluție fatală întotdeauna, plagă rabigenă în anamneză, aerofobie, hidrofobie.

b) *Afecțiuni ale sistemului nervos central cu paralizie de regulă spastică* (în perioada inițială poate fi uneori flască), cel mai adesea simetrică (hemipareze, hemiplegii) :

— mielite și encefalomielite postinfecțioase (după : rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă, tuse convulsivă) ;

— mielite și encefalomielite postvaccinale, actualmente mai frecvent după vaccinarea antirabică (mult mai rar după alte vaccinări : antipertussis, antipoliomielitică, etc.) ;

— mielita acută transversă, de etiologie variată : infecțioasă (microbiană, virală), alergică, toxică, traumatică (prezintă tulburări de sensibilitate) ;

— encefalite primare virale (vezi cap. *10.7.*) ;

— meningoencefalita tuberculoasă (vezi cap. *12.3.4.*) ;

— accidente vasculare cerebrale, rare la copil, posibile în malformațiile congenitale vasculare, anevrism ; hemoragia intracraniană la nou-născut prin traumatisme la naștere, hemoragia subarahnoidiană a copilului mare (L.C.R. hemoragic) ;

— scleroza multiplă sau leuconevraxita (evoluție îndelungată, cu perioade de remisie, alternînd cu altele de agravare progresivă) ;

— procese expansive intracraniene (simptomatologie neurologică de focar, evoluție clinică agravantă, EEG, echoencefalograma, tomografia computerizată).

c) *Paralizii de altă natură :*

— paralizii isterice ;

— paraliziile din miastenia gravis (pseudoparalizie prin oboseală musculară excesivă, localizată la membre și asociată uneori cu ptoză palpebrală, cu evoluție în puseuri) ;

— miopatii (primară sau idiopatică, secundară sau neuropatică), îndeosebi miopatia primitivă progresivă sau distrofia musculară progresivă (evoluție lentă, progresivă, predomină la musculatura proximală a membrelor, atrofii simetrice ; în cadrul acesteia, sindromul Duchenne-Erb, forma clinică scapulohumerală juvenilă a miopatiei primitive progresive, care se însoțește de pseudohipertrofii musculare) ;

— hipopotasemie, prin tulburări variate ; factor etiopatogenic în paralizia periodică familială (paralizie flască survine periodic în crize de durată variabilă, în cursul cărora se constată scăderea potasemiei).

d) *Impotențe funcționale (determinate de durere) de etiopatogenie variată :* false paralizii din traumatisme, reumatismul articular acut, artrita septică, osteomielită.

e) *La sugari,* poliomielita trebuie diferențiată de :

— miatonia congenitală sau atonia musculară congenitală (absența totală sau parțială a tonusului muscular, copilul nu mobilizează membrele de la naștere) ;

— pseudoparalizia sifilitică sau boala Parrot (sifilis congenital precoce, cu leziuni de osteocondrită metaepifizară ale oaselor lungi ale membrelor) ;

— atrofia musculară Werdnig-Hoffman sau amiotrofia spinală infantilă (debut de obicei în primul an de la naștere ; paralizii, cu abolire de reflexe și atrofii musculare) ;

— paralizii cerebrale infantile (sindroame spastice, hemiplegie, diplegie, paraplegie, tetraplegie spastice ; sindroame diskinetice, sindroame ataxice și sindroame atone, primele simptome după vîrsta de 7 luni) ;

— paralizii traumatice la naștere (paralizia obstetricală a umărului, paralizia plexului brahial a nou-născutului).

f) *Forma bulbară* trebuie deosebită de : botulism, paralizii postdifterice (interesarea vălului palatin și tulburări de deglutiție și fonație).

g) *Forma encefalitică* trebuie diferențiată de celelalte encefalite virale (vezi cap. *10.7.9.*).

h) *Paralizia facială poliomielitică* trebuie diferențiată de :

— paralizia facială zisă „a frigore“ (nevrită periferică a facialului, însoțită de tulburări gustative) ;

— paraliziile faciale determinate de alte virusuri (Coxsackie, gripal, herpes zoster) ;

— paraliziile faciale prin otomastoidită, neoformații, traumatisme.

10.9.8. PROGNOSTIC

Prognosticul poliomielitei este diferit, în funcție de o serie de factori, între care forma clinică, vîrsta, sediul infecției și localizarea paraliziilor.

Mortalitatea generală în poliomielită este de 5% (4—10%). Moartea survine în 95% din cazuri, în primele 5 zile de la apariția paraliziilor. Formele neparalitice se vindecă complet. Formele bulbare și bulbospinale cu insuficiență respiratorie dau o mortalitate de 25—75%. Sugarii și adulții prezintă o mortalitate de 15—30% ; la copii, mortalitatea este de 2—5%.

Ca *prognostic îndepărtat,* formele bulbare din faza de pericol quo ad vitam recuperează complet, ca și majoritatea formelor encefalitice și a formelor descendente. Pe ansamblul formelor clinice paralitice, paraliziile musculare recuperează complet în 50—55% din cazuri ; cu paralizii ușoare rămîn 25%, iar cu paralizii severe și incapacitate de muncă, parțială sau totală, rămîn 10—15% din cazuri. Paraliziile musculaturii jgheaburilor vertebrale și a cefei recuperează mai repede.

10.9.9. TRATAMENT

Nu există tratament etiologic antiviral sau specific.

Pentru prevenirea apariției leziunilor nervoase și limitarea extinderii lor, se impune *repaus absolut,* fizic și psihic, și evitarea oricăror traumatisme agravante. Tratamentul trebuie adaptat formelor clinice de boală.

Tratamentul formelor neparalitice. *Repaus la pat* (5—10 zile) și evitarea oricăror factori agravanți.

Medicație : aminofenazonă, fenilbutazonă, antinevralgice, vitamina C per os, vitamina B_{12} (doze mari) și comprese umede calde pe regiunile dureroase în formele algice.

Tratamentul formelor paralitice. De importanță vitală, este *repausul absolut,* în primele 10—14 zile de la instalarea paraliziilor. Pentru evitarea atitudinilor vicioase, se recurge la paturi speciale, folosirea de săculețe cu nisip și alte diverse metode de sprijinire a membrelor.

Bolnavii necesită supraveghere permanentă, urmărindu-se : febra, pulsul, tensiunea arterială, numărul de respirații, intensitatea vocii, gradul și evoluția paraliziilor, eficiența tusei, capacitatea respiratorie, colorația pielii. Stingerea vocii, ineficiența tusei, paralizia deglutiției, prezența secrețiilor, reducerea capacității respiratorii, cianoza, congestia sau paloarea tegumentelor atrag atenția asupra unei forme grave, amenințătoare de viață, care necesită terapie intensivă.

Medicația urmărește sedarea componentei algice prin aminofenazonă, antidureroase *(Algocalmin),* vasodilatatoare *(Tolazolin),* tranchilizante, somnifere. Atenție însă la formele cu insuficiență respiratorie.

În perioada de *regresie a paraliziilor*, se începe un program complex de *recuperare* și de *reeducare musculară*. Se folosesc împachetări umede calde (metoda Kenny), aplicate de 3—4 ori pe zi, uneori luni de zile, atîta timp cît durează spasmele și durerile musculare : băi calde și medicamente vasodilatatoare și simpaticolitice *(Tolazolin, Vitamina PP)* ; kineziterapie în pat sau sub apă, aplicări de căldură (raze infraroșii, diatermie, raze ultrascurte) ; vitamine din grupul B (B_1, B_6, B_{12}) ; anabolizante de sinteză *(Nerobolil, Madiol),* pentru combaterea tulburărilor trofice și a osteoporozei de decubit prelungit. În completare, se apelează la mijloace și la aparate ortopedice, la tratamente complexe în centre speciale pentru recuperarea deficiențelor motorii (Sibiu, Băile Felix, Techirghiol, Gura Ocniței, Vatra Dornei) și, în cele din urmă, la diferite intervenții chirurgicale, pentru reducerea sechelelor definitive.

Tratamentul formelor „amenințătoare de viață". Acesta se face în centre de terapie intensivă. În insuficiența respiratorie „uscată", prin paralizia mușchilor respiratori efectori, de tip spinal, se poate recurge la proteze respiratorii cu presiune negativă pe torace, aparate cu chiurasă în paralizia diafragmului.

În insuficiența respiratorie „umedă", prin tulburări de deglutiție se impune : drenaj postural, aspirarea secrețiilor. Cînd aceste metode sînt insuficiente, se recurge la traheostomie și la respirație asistată cu proteze respiratorii cu presiune pozitivă intermitentă de tip Bird Mark, Losco.

10.9.10. PROFILAXIE

Imunizarea activă cu *vaccin poliomielitic* constituie măsura cea mai eficace împotriva poliomielitei, care va duce probabil la eradicarea acestei boli. Se folosește azi *vaccinul inactivat prin formol* (tip Salk), preparat în 1955 și aplicat la noi în 1957, și *vaccinul viu atenuat*. Vaccinul inactivat Salk (folosit în 1955—1960) a rămas de uz restrîns, fiind înlocuit cu vaccinul viu atenuat, administrat pe cale orală, care a dat rezultate cu mult mai bune, conferind o protecție de 90—100%, iar prin multiplicarea lui în intestin face posibilă dispariția circulației virusurilor poliomielitice „sălbatice" și paralitogene.

În țara noastră, începînd din anul 1962, se practică pe scară largă, în masă, vaccinarea antipoliomielitică cu virus atenuat, tip Sabin, pe cale orală, a tuturor copiilor de la vîrsta de 6 săptămîni. Rezultatele sînt foarte bune, iar epidemiile de poliomielită au dispărut. Recent, s-a preparat și se utilizează în țara noastră un vaccin trivalent compensat, care cuprinde cele 3 tipuri de virusuri poliomielitice, în cantități inegale, astfel alese încît să asigure șanse echivalente de implantare și înmulțire în intestin, și reducînd la minimum efectul interferent al altor enterovirusuri, asigurînd o imunizare concomitentă și de același nivel, împotriva tuturor celor 3 tipuri de virus poliomielitic.

Vaccinul polio oral trivalent (VPOT) se administrează oral astfel : I doză cu 0,2 ml (4 picături), la vîrsta de cel puțin 6 săptămîni ; a II-a doză, după 2 luni. Revaccinarea I se face după 6 luni (tot cu VPOT) de la vaccinare ; revaccinarea a II-a se face la vîrsta de 9 ani.

Profilaxia cu gammaglobuline standard este eficace, dacă se administrează în primele 2—3 zile de la contactul infectant, în cantitate de 0,3 ml/kilocorp. Durata protecției este de 2—3 săptămîni.

Măsuri de combatere (la ivirea unui caz sau în focar). Poliomielita face parte din bolile transmisibile de declarare obligatorie și internare obligatorie în spital, timp de 6 săptămîni. Se aplică dezinfecție continuă și terminală. Contacții sînt supravegheați timp de 14 zile. Pentru gravide și contacții familiali, se administrează gammaglobuline ; gravidele pot fi imunizate și cu vaccin viu atenuat, care nu este nociv pentru produsul de concepție.

Măsuri permanente și generale de combatere : evitarea aglomerațiilor în caz de epidemie, de către cei special de receptivi (copii și gravide) ; măsuri de creștere a rezistenței nespecifice ; evitarea eforturilor, traumatismelor, operațiilor nazofaringiene, a injecțiilor intramusculare ; educația sanitară a populației.

10.10. INFECȚII CU VIRUSURI COXSACKIE

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

Infecțiile determinate de către virusurile Coxsackie se caracterizează printr-o gamă foarte variată de tablouri clinice.

Etiologie. *Virusurile Coxsackie** au drept caracter distinctiv faptul că produc o boală caracteristică la șoarecele-sugar. Se împart în 2 subgrupuri : subgrupul *A* (24 de serotipuri), care experimental determină leziuni de miozită cu paralizii musculare : subgrupul *B* (6 serotipuri), care determină leziuni musculare, leziuni degenerative și distructive ale sistemului nervos central, leziuni miocardice, endocardite și pancreatice.

Epidemiologie. Virusurile Coxsackie sînt răspîndite pe toată suprafața pămîntului. Infecțiile provocate de aceste virusuri apar cu incidență maximă vara și toamna, în zonele temperate, mai frecvent la copil, în special la nou-născuți și la sugari, provocînd infecții grave. Există un număr mare de infecții inaparente. Imunitatea după infecții este durabilă.

---

* Denumite astfel după localitatea Coxsackie (S.U.A.).

Patogenie. Virusurile Coxsackie se multiplică în intestin, de unde uneori pătrund şi în sînge, realizînd o *viremie*. Se produc afectări multiple în diverse ţesuturi şi organe, în funcţie de serotipurile respective.

Tablou clinic. *Incubaţia* este în medie de 3—5 zile (extreme 2—9). Virusurile Coxsackie produc tablouri clinice multiple, dintre care cele mai importante sînt următoarele :

— *Herpangina* (determinată de virusuri Coxsackie *A*, tipurile 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10) este destul de răspîndită. Apare sporadic sau în epidemii, afectînd în special copii. Debutul este brusc, cu febră, disfagie, vărsături, dureri abdominale, cefalee, mialgii, uneori la copil, şi convulsii. Pe amigdale, stîlpii amigdalieni şi vălul palatin, apar 10—20 de vezicule mici, care se ulcerează în 2—3 zile, lăsînd ulceraţii superficiale cu fundul cenuşiu, înconjurate de o zonă de hiperemie. Ulceraţiile se vindecă în 2—3 zile. Boala este benignă. Diagnosticul diferenţial se face cu : angina herpetică, stomatita aftoasă, faringita din rujeolă şi din adenoviroze.

— *Stomatita veziculoasă* poate fi provocată de tipuri din ambele subgrupe.

— *Boli acute ale aparatului respirator :* boli febrile cu manifestări respiratorii (coriza, faringita sînt provocate în special de tipul A_{21} ; pneumonia interstiţială, pleurezia uscată benignă sînt provocate de serotipuri B).

— *Mialgia epidemică* sau *pleurodinia epidemică* sau *boala din Bornholm* este produsă de virusurile Coxsackie *B*. Este o boală acută epidemică, caracterizată prin apariţia bruscă de dureri paroxistice la baza toracelui, cu febră, cefalee, mialgii foarte puternice, anorexie. Febra cedează în 4—7 zile, mai rar durează 2 săptămîni. Uneori, durerea este difuză, iar la copil se localizează mai ales abdominal. Complicaţii : otită, pleurită, meningită seroasă acută. Diagnosticul diferenţial se face cu apendicita, cînd există dureri mari abdominale, şi cu pleurezia, cînd sînt dureri toracice. Evoluţia este favorabilă.

— *Miocardita interstiţială,* determinată de tipurile *B*, este o boală gravă, de obicei letală, care apare la nou-născuţi (infecţie transplacentară sau imediat după naştere). Simptomatologia : febră, tahicardie, zgomote cardiace asurzite, dispnee, cianoză, colaps şi moarte rapidă. Foarte rar, survine la copii mai mari sau la adulţi.

— *Pericardita acută* survine rar şi are evoluţie benignă (tipurile B_3, B_4, B_5).

— *Meningita seroasă acută* (tipurile *A* şi *B*, în special A_9) se însoţeşte de mialgii. Are evoluţie benignă.

— *Encefalita* cu virusuri Coxsackie apare rar. Are o evoluţie benignă, dar s-au descris şi cazuri letale.

— *Nevrite de nervi cranieni,* îndeosebi paralizii faciale, pot fi provocate de tipurile *A*, iar *poliradiculonevrite,* de tipul *B*.

— *Boala paralitică.* Virusurile Coxsackie pot determina boli paralitice, asemănătoare cu poliomielita. Formele paralitice pot fi realizate în special de tipul A_7.

— *Boala febrilă cu exantem* poate fi determinată de variate tipuri de Coxsackie. Erupţia este mai frecvent maculopapuloasă şi mai rar papuloveziculoasă. Uneori, se asociază cu stomatită veziculoasă, conjunctivită, catar al căilor respiratorii, tulburări gastrointestinale.

— *Boala febrilă nediferențiată* de tip gripal („gripă de vară").

— *Diareea acută* apare în special la copil, fiind determinată de tipurile *B*.

— *Nefrita acută* are evoluție favorabilă.

— *Hepatita acută* cu virusuri Coxsackie (subgrupul *B*).

— *Diabet* indus prin Coxsackie B_4.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* al acestor infecții se face prin *izolarea virusului* din secrețiile nazofaringiene, din materiile fecale, din L.C.R. (forme meningiene și encefalitice), pe culturi de țesuturi sau prin inoculări la șoareci sugari, la care leziunile paralitice apar după 3—8 zile (tipul *A*) sau după 5—14 zile (tipul *B*). Se pot utiliza, de asemenea *reacții serologice*.

Prognostic. În general, evoluția infecțiilor cu virusuri Coxsackie este favorabilă, în afară de miocardita nou-născuților și a sugarilor.

Tratament. Virusurile nu sînt sensibile la antibiotice. Se recomandă *repaus, tratament simptomatic*, în raport cu forma clinică : analgezice, antiinflamatorii, eventual aplicări de comprese calde. În encefalită, poliradiculonevrite și nevrite, se obțin rezultate favorabile cu *corticoterapie*.

10.11. INFECȚII CU VIRUSURI ECHO

Conf. dr. CL. TAINDEL, dr. I. PREDESCU

Infecțiile determinate de virusurile ECHO se caracterizează printr-un spectru clinic extrem de variat.

Etiologie. Virusurile ECHO (34 de tipuri) fac parte din familia enterovirusurilor, grupul picornavirusuri.

Epidemiologie. Virusurile ECHO, răspîndite pe întregul glob, provoacă *infecții sporadice* sau *epidemii* în colectivități, în special la copil. Pot fi frecvent izolate din intestinul unor persoane normale, sănătoase. Există numeroase *infecții subclinice*. *Imunitatea* după infecție este probabil permanentă și specifică de tip.

Patogenie. *Poarta de intrare* este tractul intestinal și căile respiratorii superioare. Virusurile ECHO se multiplică masiv în intestin și realizează adeseori *viremie*. Uneori, pot depăși bariera hematomeningiană și hematoencefalică, determinînd meningite seroase acute, encefalite și mielite, cu tablou clinic de boală paralitică.

Spectru clinic. Cel mai frecvent, apar următoarele tablouri clinice :

— *Meningita seroasă acută* este caracterizată printr-un număr mai mare de elemente în L.C.R., însoțindu-se uneori, de erupții tegumentare.

— *Encefalita cu virusuri ECHO* are un tablou clinic de gravitate variabilă.

— *Boala paralitică* evoluează cu paralizie flască, asemănătoare cu poliomielita, în care pot interveni toate tipurile de virusuri ECHO, mai frecvent, 4, 7, 8, 10. S-au descris neuroinfecții grave cu tablou clinic de poliomielită bulbară, de poliradiculonevrită, de meningoencefalită, uneori cu evoluție letală. Se deosebește de poliomielită printr-o evoluție mai benignă și prin examene virusologice și serologice.

— *Boli febrile acute cu exantem* (tipurile 4, 6, 9, 16, 18, 25). Sînt infecţii acute febrile asemănătoare de obicei cu *rubeola*, evoluînd cu coriză, faringită eritematoasă, erupţii maculopapuloase şi adenopatii generalizate. S-au diferenţiat în special 2 forme clinice : exantemul de Boston, cu erupţie cel mai adesea rubeoliformă, cu caracter epidemic, produs de tipul 16, şi megaleritemul infecţios, cu elemente eruptive maculopapuloase, de culoare roşie aprinsă, care confluează în placarde dispuse pe faţă, în „aripă de fluture", de o parte şi alta a piramidei nazale ; erupţia se întinde rareori pe torace şi lipseşte totdeauna de pe abdomen.

— *Boli febrile nediferenţiate* (tipurile 7, 9, 20). Se manifestă cu febră, faringită, discretă adenopatie cervicală, mialgii difuze, cu evoluţie de cîteva zile.

— *Afecţiuni ale căilor respiratorii superioare, rinofaringite, bronşite* şi chiar *laringite* cu aspect de crup, pot fi determinate de tipurile 8, 11, 18, 19, 20.

— *Boli diareice.* Aşa-numitele *enterite de vară* sau *diaree infantilă de vară cu caracter epidemic* (tipurile 11, 14, 18, 19, 20) apar în colectivităţile de copii mici. Evoluţia este benignă. Trebuie diferenţiate de diareea bacteriană şi de cea provocată de alte virusuri, care pot induce de asemenea epidemii în instituţiile de copii.

Diagnostic. *Examenele virusologice* şi *reacţiile serologice* precizează diagnosticul pozitiv.

Tratament. Este *simptomatic.*

BIBLIOGRAFIE (pentru cap. 10.9., 10.10. şi 10.11.)

BAAS J. şi colab. — Oral polio vaccine. Effect of booster vaccination 1—14 years after primary series. *J. Amer. med. Ass.*, 1978, 239, 2 262.

BODIAN D., HORSTMANN D. M. — Polyomielitis. În : Morsfall F. L., and Tamm, I ; Editors : Viral and Rickettsial Infections of Man, ed. IV, Philadelphia, 1966, J. B. Lippincott Co.

BRUCKNER SILVIA, PREDESCU I., TAINDEL CL. — Neuroinfecţii acute, *Viaţa med.*, 1972, 10, 449.

CIUGARIN MARIA şi colab. — Izolarea virusurilor enterice în L.C R., în anii 1961—1963. *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1964, 15, 543.

COCKBURN W. C., DROZOOV S. G. — Poliomyelitis in the world, *Bull. WHO*, 42, 405, 1970.

DUCA E., DUCA M., FURTUNESCU S. — Microbiologie medicală, ediţia a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1979.

DULBECCO A., VOGT M. — Olaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses, *J. Exp. Med.*, 1954, 99, 167.

FOCS J. P. şi colab. — The spread of vaccine strains of poliovirus in the houschold and in the community in souther Lousiana. În : Poliomyelitis papers and discussions, prezentată la a V-a Conferinţă internaţională de poliomielită, Filadelfia, 1961, J. B. Lippincott Co ; 368—383.

GARD S. — Inactivated poliomyelitis vaccine : present and future. În : First International Conference on Vaccines Against Viral and Rickettsial Infections Man, Scientific Publication No. 147. Washington, D.C. 1967, Pan American Health Organisation, World Health Organisation, p. 161—170.

DALLDORF G. şi colab. — The Coxsackie Virus Group. În : Horsfall F. L., and Tamm I ; Editors : Viral and Rickettsial Infections of Man, ed. a IV-a, Philadelphia, 1965, J. B. Lippincott Co.

GRIST N. B. — Coxsackie A 7 virus and paralytic poliomyelitis, *Anglo Ger. Med. Rev.*, 1966, 3, 108.

HAMMON W., McD — Passive imunisation against poliomyelitis, Monograph Series No. 26, Geneva, 1965, *World Health Organisation*, p. 367—370.

HOPKINS C. C. şi colab. — Surveillance of paralytic poliomyelitis in the United States ; 1966 and 1967 cases and 1965—1967 cases associated with oral poliovirus vaccine. *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 210, 694.

IONESCU-MIHĂIEŞTI şi colab. — Studiul unui caz de poliomielită la o gravidă în ultima perioadă a sarcinii, *Obstet. şi Ginec.*, 1958, 4, 313.

IONESCU-MIHĂIEŞTI şi colab. — Vaccination avec la vaccin antipoliomyelitique vivant en Roumanie, *Arch. Roum. Path. exp.*, 1962, 21, 449.

JAVETT S. N. şi colab. — Myocarditis in newborn infant. A study of outbreak associated with Coxsackie group B virus infection in maternity home in Johannesburg, *J. Pediat.*, 1957, 48, 1—22.

KARZON D. I. — An epidemic of aseptic meningitis syndrome due to ECHO virus type 6. I. Correlation of entero-virus isolation with illnes, *Pediatrics*, 1962, 29, 409.

KARZON D. I. şi colab. — An epidemic of aseptic meningitis syndrome due to ECHO virus type 6 II. A clinical study of ECHO 6 infection, *Pediatrics*, 1962, 29, 418.

KIBRICK S., BENIRSCHKE K. — Acute aseptic myccarditis and meningoencephalitis in the newborn child infected with Coxsackie virus group B, type 3, *New Engl. J. Med.*, 1966, 255, 833.

KIBRICK S., BENIRSCHKE K. — Severes generalised disease (encephalohepatomyocarditis) occurring in the newborn period and due to infection with Coxsackie virus, group B. Evidence of intrauterine infection with this agent, *Pediatrics*, 1958, 22, 857.

KRUGMAN S., KATZ S. — Infections Diseases of Children, ed. a VII-a, Mosby Co., St. Louis, 1981.

KIBRICK S. — Current status of coxsackie and ECHO viruses in human disease, *Prog. Med. Virol.*, 1964, 6, 27.

LENNETTE EH. şi colab. — Viral central nervous system disease. An etiologic study at the Los Angeles County General Hospital, *J. Amer. med. Ass.*, 1962, 179, 687.

MELNICK J. L. şi colab. — Studies on live poliovirus vaccine, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, 171, 1 165.

MOGOFFIN I. R. şi colab. — An Etiological Study of Clinical Paralytic Poliomyelitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1961, 175, 269.

MOLARRET P. şi colab. — Les grands déreglêments vasomoteurs hemorragiques dans la poliomyelite, *Rev. Neurol.*, 1957, 96, 93.

MORENS D. B. — Enteroviral disease in early infency, *J. Pediat.*, 1978, 92, 374.

NAGINGTON J. şi colab. — Fatal echovirus II infections in outbreak in special-care baby unit, *Lancet*, *II*, 125, 1978

NICHOLAS D. şi colab. — Is Poliomyelitis a serious problema in developing countries ? *Brit. med. J.*, 1977, 1, 1 009.

NOGEN A. G., LEPOW M. L. — Enteroviral meningitis in very young infants, *Pediatrics*, 1967, 40, 617.

OGRA P. L. — Effect of tonsillectomy and adencidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus, *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 59

RADOVANOVICI M. B. — Present epidemiological situation of poliomyelitis in Europe. Al XII-lea Simpozion european de poliomielită şi boli asociate, Bucureşti, 4—7 mai 1969.

RUSSELL W. R. — The management of acute poliomyelitis, Monograph series no. 26, Geneva, 1966, *World Health Organisation*, 137.

REID D. şi colab. — Polio Antibody Titres in Children and Effect of Live and Inactivated Vaccine, *Lancet*, 1969, I, 554.

SABIN A. B. — Poliomyelitis in the tropics. Increasing incidence and prospects for control, *Trop. Geogr. Med.*, 1963, 15, 38.

SABIN A. B. — Poliomyelitis : accomplishments of live virus vaccine. În : Firth International Conference on Vaccines Against Viral and Rickettsial Diseases of Man. Scientific Publication No. 147. Washington, D C. : 1967, Pan American Health Organisation. World Health Organisation, p. 171—178.

SABIN A. B. — Reoviruses : a new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10, *Science*, 1969, 130, 1 387.

SALK J. E. — Antigenic potency of poliomyelitis vaccine. Influence on degree and duration of vaccine effect, *J. Amer. med. Ass.*, 1956, 162, 1 461.

SLOBODA EVA şi colab. — Virological and epidemiological survey on acute spinal paralysis in Romania, 1970—1973, *Arch. Roum. Path. exp.*, 1974, 33, 267.

SOLOMON I. şi colab. — La circulation des virus polio ches les enfants 0—3 ans a Bucharest, pendent les annees 1961—1967. Al XII-lea simpozion european de poliomielită şi boli asociate, Bucureşti, 4—7 mai, 1969.

STEIGMAN A. J. şi colab. — Unusual properties of a virus isolated from the spinal cord of a child with fetal poliomyelitis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1953, 86, 509.

TAINDEL CL., PREDESCU I. — Infecţii acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

TAINDEL CL., PREDESCU I. şi colab. — Neuroviroze paralitice, *Viaţa med.*, 1979, 4, 157.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

VOICULESCU M. (sub redacţia) — Boli infecţioase, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1980.

VOICULESCU M. — Problemes de diagnostic de la poliomyelite dans une population vaccinees, *Rev. med. Liège*, 1966, 10, 281.

VOICULESCU M. şi colab. — Rolul puncţiei rahidiene în stadiul acut al poliomielitei, *Med. internă (Buc.)*, 1959, 6, 905.

VOICULESCU M. şi colab. — Encephalomyelite causée par les virus polio, type III, chez l'enfant vacciné au vaccin vivant atteпué, type I. Vol. „Encephalites actuelles“, Sofia, 1964, 353.

VOICULESCU M. şi colab. — Clinica şi prognosticul formelor de poliomielită cu tulburări respiratorii la copii de vîrstă mică, *Pediatria (Buc.)*, 1959, 2, 133.

WENNER H. A., LOU T. Y. — Virus diseases associated with cutaneous eruptions, *Progr. Med., Virol.*, 1963, 5, 219.

WRIGH H. T. şi colab. — An infant fatality associated with Coxsackie B 1 virus, *J. Pediat.*, 1963, 63, 428.

WIATT V. H. — Poliomyelitis hypogammaglobulinemics, *J. infect. Dis.*, 1973, 128, 802.

YOFE J. şi colab. — An outbreak of poliomyelitis in Israel in 1961, and the use of attenuated type vaccine in its control, *Amer. J. Hyg.*, 1962, 76, 225.

YOON J. W. şi colab. — Virus-induced diabetes mellitus, *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 1 173.

* * * — The relation Between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccina (oral) : results of a WHO encuyri, *Bul. Wld. Hlth. Org.*, 1976, 53, 319.

* * * — Chronique O.M.S., 1977, 4, 150.

* * * — Buletinul Ministerului Sănătăţii, 1978, nr. 6, p. 25.

11. INFECŢII INTRASPITALICEŞTI (NOZOCOMIALE)

Conf. dr. CLAUDIU TAINDEL

11.0.1. DATE GENERALE

Infecţiile intraspitaliceşti (infecţii interioare, infecţii încrucişate, infecţii nozocomiale, suprainfecţii de spital), constituie o serie de manifestări morbide diverse, de natură infecţioasă, contractate de bolnavi în cursul internării lor în spital.

Aceste infecţii reprezintă o problemă de mare actualitate pe plan mondial.

Importanţa lor, ca problemă de sănătate, rezultă din următoarele caracteristici :

— nivelul crescut al morbidităţii ;

— tendinţa de extindere, din cauza persistenţei factorilor generatori ;

— grefarea pe un organism cu o rezistenţă scăzută prin boala iniţială, realizînd astfel un cumul de gravitate ;

— apariţia unor tulpini de germeni rezistente la antibiotice ;

— prelungirea duratei de spitalizare, cu toate consecinţele medicale, economice şi sociale.

La prima vedere, s-ar putea considera că infecţiile intraspitaliceşti pot să apară numai în spitalele sau în secţiile de boli infecţioase. În practică, însă, s-a remarcat că ele pot să apară în orice spital, constituind o problemă importantă nu numai pentru spitalele de boli infecţioase, ci şi pentru spitalele de copii, de chirurgie, de obstetrică-ginecologie, de dermatologie etc.

Incidenţa acestor infecţii se apreciază în medie la 6,5% din bolnavii spitalizaţi, fiind mai mare la copii şi mai mică în general la adulţi. O problemă deosebită o reprezintă aceste infecţii pentru unităţile de terapie speciale, mai ales pentru cele de epurare renală şi de terapie intensivă.

Contractarea unei infecţii intraspitaliceşti este cel mai mare rău pe care un pacient poate să-l sufere şi este de datoria spitalului de a lua toate măsurile pentru evitarea acestui risc. De aceea, este justificat că unul din criteriile după care se judecă astăzi calitatea activităţii unui spital este şi proporţia de infecţii interioare pe care le generează.

Manifestările clinice cele mai frecvente ale infecțiilor interioare sînt :

— angine acute, toxiinfecții alimentare, dizenterie ;

— boli eruptive cu mare contagiozitate (rujeolă, varicelă) ;

— hepatite acute virale ;

— infecții acute respiratorii ;

— foliculite, piodermite, abcese, plăgi postoperatorii infectate, mastite, infecții postpartum și postabortum, infecții urinare.

Din analiza cauzelor de infecții interioare, rezultă că *factorii favorizanți*, care intervin în declanșarea lor, sînt :

— deficiențe de sterilizare, de asepsie și antisepsie ;

— deficiențe în igiena individuală și colectivă ;

— nerespectarea circuitelor funcționale specifice (bolnavi, instrumente, medicamente, alimente, lenjerie, reziduuri) ;

— aglomerarea de bolnavi, personal, vizitatori, elevi și studenți în practică, echipe de reparații și întreținere etc. ;

— eixstența unor purtători necunoscuți de germeni, în rîndul personalului medico-sanitar sau al bolnavilor.

Etiologia infecțiilor intraspitalicești poate fi variabilă : bacterii, virusuri, protozoare, ciuperci.

Bacterii. Streptococii beta-hemolitici pot produce focare de angine, scarlatină, stomatită. Stafilococii patogeni constituie agenți etiologici de temut ai infecțiilor intraspitalicești, putînd determina variate infecții de la cele mai simple (abcese, furuncule), pînă la cele mai grave (bronhopneumonii, septicemii, meningite purulente).

Bacilii gramnegativi (Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Escherichia) domină astăzi infecțiile intraspitalicești, mai ales la copil, prin determinarea de : bronhopneumonii, septicemii, infecții urinare, infecții ale plăgilor, ale arsurilor, diaree epidemică. De asemenea, salmonelele și shigelele pot provoca epidemii în spitale și colectivități.

Virusuri. În primul rînd, virusurile varicelei și rujeolei pot determina aceste boli la toți copiii receptivi. De obicei, această situație apare atunci cînd un copil este internat în spital pentru o anumită boală, care necesită o spitalizare mai lungă (hepatită virală, enterocolită), el fiind contact de rujeolă sau varicelă dinaintea internării ; în această situație, acest copil face varicela sau rujeola și o transmite tuturor celor din jur (din același salon), care sînt receptivi.

În al doilea rînd, virusurile care produc afecțiuni respiratorii (gripale, paragripale, adenovirusuri, rinovirusuri) pot declanșa infecții intraspitalicești.

În al treilea rînd, merită a fi citate cu importanța cuvenită virusurile hepatitei virale acute, care pot determina infecții intraspitalicești, fie pe cale digestivă, fie prin instrumente nesterilizate corespunzător, prin transfuzii de sînge sau de plasmă etc.

Virusurile herpetic și citomegalic sînt implicate în infecții intraspitalicești ale nou-născutului.

De asemenea, în ultimul timp, sînt citate mici epidemii de boli diareice acute, produse de rotavirusuri.

Fungii, din genul Candida sau Aspergillus, pot provoca infecţii intraspitaliceşti, acestea fiind favorizate de tratamente îndelungate cu antibiotice, cu hormoni corticoizi sau cu substanţe imunosupresive.

Protozoare. Pneumocystis carinii este agent frecvent al unor infecţii nozocomiale, mai ales la copii cu imunodeficienţe congenitale.

În majoritatea unităţilor, numărul real de infecţii interioare nu este cunoscut. Din controalele efectuate, rezultă o mare discordanţă între numărul cazurilor depistate şi raportate şi cel al cazurilor survenite în spitale. Necunoaşterea frecvenţei reale a infecţiilor interioare poate masca evoluţia unor infecţii sporadice, care la rîndul lor pot declanşa o izbucnire epidemică.

Ţinînd seama de importanţa infecţiilor interioare, este obligatoriu ca personalul medico-sanitar să-şi însuşească şi să aplice întocmai cunoştinţele cu privire la profilaxia şi combaterea acestui tip de infecţii.

11.0.2. PROFILAXIE

Profilaxia şi combaterea infecţiilor interioare impune aplicarea unor măsuri organizatorice şi tehnice, care se referă la :

— precizarea diagnosticului, a tratamentului şi a măsurilor necesare pentru combaterea şi prevenirea extinderii infecţiilor interioare ;

— asigurarea condiţiilor pentru efectuarea corectă a sterilizării ;

— asigurarea condiţiilor igienico-sanitare şi efectuarea corectă a dezinfecţiei profilactice ;

— stabilirea unor circuite funcţionale ;

— controlul eficienţei măsurilor privind profilaxia infecţiilor interioare.

Precizarea diagnosticului de infecţie interioară, a tratamentului şi a măsurilor de combatere. La nivelul fiecărei unităţi sanitare, medicul care constată semnele unor boli din categoria infecţiilor interioare are obligaţia de a menţiona aceasta atît în foaia de observaţie, cît şi în registrul de infecţii interioare de spital. Odată cu constatarea iniţială, la debutul infecţiei interioare, medicul va indica şi va urmări efectuarea tuturor examenelor necesare, în vederea precizării diagnosticului, a izolării germenului (cînd este cazul) a testării sensibilităţii la antibiotice a acestuia. De asemenea, va indica şi atitudinea de luat (izolare, tratament specific, măsuri de dezinfecţie, de sterilizare etc.). Dacă primul examen bacteriologic este negativ, acesta se va repeta, dacă nu s-a aplicat un tratament cu antibiotice sau dacă acesta nu a avut eficienţă clinică.

Laboratorul de bacteriologie din spital trebuie, din proba recoltată, să obţină maximum de date, pe baza cărora să se poată obţine un diagnostic cert şi o atitudine terapeutică eficientă. Dacă laboratorul nu poate efectua examenele necesare, se va solicita asistenţa tehnică centrului sanitaro-antiepidemic teritorial.

Dacă, pe lîngă celelalte măsuri, este necesar şi un tratament cu antibiotice, se va utiliza antibioticul la care germenul izolat este cel mai sensibil, evitîndu-se utilizarea de antibiotice de rezervă.

Asigurarea condiţiilor optime pentru efectuarea sterilizării. În toate unităţile spitaliceşti, trebuie să funcţioneze o *staţie centrală de sterilizare* (eventual mai multe).

Pentru buna organizare şi funcţionare a acestei staţii, direcţia spitalului numeşte, prin decizie, un *medic responsabil*, care — în cadrul obligaţiilor de serviciu — răspunde şi de corecta funcţionare a acestei staţii. În funcţie de volumul de lucru al staţiei centrale de sterilizare, se vor asigura cadrele necesare pentru 1, 2 sau chiar 3 ture.

Întregul personal care asigură sterilizarea este instruit şi controlat de către medicul responsabil în această problemă şi este supus controlului clinic şi de laborator. Pentru buna organizare şi funcţionare a circuitelor de la staţia centrală de sterilizare, conducerea unităţii sanitare va asigura spaţiile şi dotarea corespunzătoare.

La *staţia centrală de sterilizare* se sterilizează următoarele instrumente şi materiale: seringi, ace, apăsătoare de limbă, instrumentar pentru intervenţii chirurgicale mici, instrumentar pentru examene ginecologice, O.R.L., oftalmologie, sonde, canule. Sterilizarea seringilor se face în cutii separate, fiecare cutie conţinînd o seringă şi maximum 3 ace.

După sterilizare, pe cutie sau casoletă, se aplică o *banderolă* (care se rupe cu ocazia deschiderii), care cuprinde următoarele elemente: sterilizat, data, trusa, indicativul persoanei care a sterilizat (nume sau număr).

Materialele şi instrumentarul sterilizat se depun într-un anumit loc, complet separat de cel nesterilizat.

Orice material sterilizat, se poate utiliza timp de 24 de ore, dacă este păstrat în ambalaj nedesfăcut. Dacă nu este utilizat în 24 de ore, este necesară *resterilizarea*.

Secţiile şi cabinetele servite de staţia centrală de sterilizare solicită, ori de cîte ori este nevoie, materialele sterilizate necesare desfăşurării activităţii. *Pentru aceasta, cadrul mediu din secţie sau cabinet întocmeşte un bon de primire.*

Personalul de la staţia centrală de sterilizare, într-un registru, ţine evidenţa tuturor operaţiunilor efectuate, menţionînd data şi ora sterilizării, aparatul la care se face sterilizarea, conţinutul şarjei, la ce secţii sau cabinete au fost eliberate materialele sterilizate, data şi ora eliberării materialelor, numărul cutiei eliberate.

După utilizare, personalul mediu care a ridicat materialele sterilizate, le restituie staţiei centrale, asigurînd în prealabil degresarea, spălarea şi, după posibilităţi menţinerea în soluţie dezinfectantă. La predare, se restituie bonul de primire, iar personalul secţiei verifică starea de curăţenie a materialului, restituindu-l pe cel necorespunzător.

În spitale, ca şi în alte unităţi sanitare unde funcţionează staţii centrale de sterilizare, *se interzice efectuarea sterilizării în alte încăperi.* Se exceptează blocurile operatorii şi sălile de naştere, la care se efectuează sterilizarea echipamentului de protecţie şi pregătirea materialului pentru intervenţiile chirurgicale sau obstetricale.

Atît la staţia de sterilizare centrală, cît şi la nivelul secţiilor de spital, se va respecta cu stricteţe principiul separării instrumentarului sterilizat de cel nesterilizat; de asemenea, se vor asigura circuite de separare a instrumentarului sterilizat de cel nesterilizat. Instrumentarul și materialele sterilizate și cele nesterilizate vor fi depozitate în locuri și recipiente separate, bine alese, dar totdeauna aceleași, nefiind permis amestecul lor, schimbarea recipientelor ori a locurilor de depozitare.

Instalațiile de sterilizare vor fi verificate lunar de către tehnicianul unității, care va înscrie în fișa de aparat data controlului și mențiunea că instalația este în stare corectă de funcționare. Controlul sterilizării prin teste chimice se va face la fiecare șarjă de sterilizare, iar controlul prin teste bacteriologice se face lunar.

Toate cadrele medicale răspund de efectuarea corectă, în condiții de sterilitate, a tratamentului injectabil și a manevrelor de investigații.

În tabelul 11. I. se dau modalitățile și mijloacele de sterilizare pentru anumite instrumente și materiale sanitare.

Asigurarea condițiilor igienico-sanitare și efectuarea dezinfecției profilactice în unitățile sanitare. Asigurarea și menținerea unei perfecte stări igienico-sanitare, în toate unitățile, care acordă asistență medicală, este o obligație permanentă a tuturor cadrelor medico-sanitare Pe lîngă înalta valoare educativă, practică, pe care o capătă pentru formarea unor deprinderi igienico-sanitare, la o populație numeroasă (de diferite vîrste, grade de pregătire și comportament), care se adresează unităților sanitare, menținerea unei stări igienico-sanitare adecvate contribuie efectiv la limitarea posibilităților de apariție a infecțiilor interioare. Cercetările științifice, ca și rezultatele practice obținute în acest domeniu, au demonstrat că dezinfectantele ocupă astăzi, în profilaxia infecțiilor, un loc echivalent cu cel pe care-l ocupă medicamentele în tratamentul lor.

Deoarece antibioticele sînt adeseori lipsite de eficiență, în combaterea infecțiilor interioare, uneori contribuind chiar la apariția lor, este obligatorie aplicarea asepsiei și antisepsiei, metode care și-au dovedit eficacitatea în lupta împotriva acestui tip de infecție.

Asigurarea asepsiei prestațiilor medicale, presupune, ca toate obiectele și instrumentele, cu care bolnavul intră în contact, să fie lipsite de germeni patogeni, mergînd pînă la o perfectă sterilizare, cînd aceasta este posibilă.

Aplicarea generalizată a sterilizării este limitată într-o mare măsură, deoarece materialele de dezinfectat nu suportă totdeauna efectele fizice ale procedeului sterilizării și, în plus, reprezintă un volum foarte mare de lucru. Sîntem deci forțați să ne limităm uneori la dezinfecție.

În aceste condiții, dezinfecția reprezintă o soluție pentru rezolvarea unor exigențe bacteriologice și de securitate. Dată fiind existența unei multitudini de substanțe dezinfectante, medicilor le revine un rol esențial în stabilirea indicațiilor și în alegerea celor mai eficiente substanțe și metode de dezinfecție. Eficiența operațiilor de dezinfecție trebuie verificată periodic, în cadrul autocontrolului, prin determinări bacteriologice ale încărcăturii microbiene (aer, suprafețe, instrumente, rufe, mîinile personalului etc.), înainte și după efectuarea dezinfecției.

Tabelul 11. I

Nr. crt.	*Denumirea obiectului*	*Metode de sterilizare*	*Mijloc de sterilizare*	*Timpul de expunere* (minute)
1.	A. *Obiecte de metal* Truse cu instrumente chirurgicale	Căldură uscată	Pupinel 180°	60
		Căldură umedă	Autoclav 120° 2 atm.	30
2.	Truse cu instrumente stomatologice	Căldură uscată	Pupinel 180°	60
		Căldură umedă	Fierbere 100°	30
			Autoclav 120° 2 atm.	30
3.	Piese unituri dentare	Mijloace chimice	Bromocet 2‰	30 (submerjare)
4.	Seringi tip Record, cutii de seringi, ace, mandrene, casolete cu inventar moale, cutii pentru mănuși, cutii pentru perii	Căldură umedă	Autoclav 120° 2 atm.	30
5.	B. *Obiecte de sticlă* Seringi de sticlă Luer, cutii portvată, biberoane Soxlet și alte obiecte din sticlă	Căldură uscată	Pupinel 180°	60
		Căldură umedă	Fierbere 100°	30
			Autoclav 120° 2 atm.	30
6.	C. *Obiecte de cauciuc* Sonde, mănuși chirurgicale, tuburi pentru drenaj, dopuri etc.	Căldură umedă	Fierbere 100°	30
			Autoclav 120° 2 atm.	30
7.	D. *Obiecte din bumbac* Cîmpuri operatorii, halate și cearşafuri chirurgicale, mănuși chirurgicale din bumbac, măști de tifon, calote, ciorapi chirurgicali, comprese, meșe, ață, lenjerie din secțiile de nou-născuți, de terapie intensivă, de arși	Căldură umedă	Autocav 120°. 2 atm.	30
8.	E. *Obiecte din mase plastice* Seringi, tuburi din material plastic (anestezie-reanimare, centre de recoltare de singe etc.)	Căldură umedă	Fierbere 100°	30
			Autoclav 120° 2 atm.	30

Pentru efectuarea și supravegherea acțiunilor de dezinfecție-dezinsecție, în fiecare spital va funcționa un nucleu DD, constituit din cadre medii și dezinfectori și condus de un medic desemnat de conducerea spitalului. Acest nucleu își va desfășura activitatea în baza unui plan permanent, care va cuprinde sarcini zilnice și periodice.

Planul de activitate cuprinde următoarele obligații fundamentale :

— Zilnic, se efectuează dezinfecția saloanelor (conform planificării), controlul respectării circuitelor, dezinfecția prin formolizare a efectelor de îmbrăcăminte și cazarmament, dezinfecția instalațiilor sanitare din întregul spital, dezinfecția platformei de gunoi.

— Periodic, se efectuează formolizarea saloanelor, a cabinetelor de consultații și tratament, a spațiilor anexe etc. ; de asemenea, se efectuează acțiuni de dezinsecție în saloane, în blocul alimentar, la platforma de gunoi.

Acțiunile de dezinfecție nu sînt efectuate numai de nucleul DD, ci de întregul personal medico-sanitar al spitalului.

În unitățile, care acordă prestații medicale, constituie o sarcină cu caracter permanent curățirea și spălarea cu detergenți a pardoselii pe coridoare și în încăperi (saloane, laboratoare, cabinete de specialitate, radiologie, grupuri sanitare), de 2 ori pe zi și ori de cîte ori este nevoie. De asemenea, în tot sectorul se face săptămînal curățenie generală, care se efectuează de îngrijitoarele unității sanitare, sub controlul direct al cadrelor medii sanitare. În unitățile sanitare, nu se folosesc mături, ci perii, cîrpe înmuiate în diverse soluții cu dezinfectante și aspiratoare.

Pereții și mobilierul din fiecare încăpere se șterg cu o soluție dezinfectantă. Lenjeria de pat se scutură zilnic și se aerisește ; se schimbă odată la 7 zile și ori de cîte ori este nevoie. De asemenea, la plecarea fiecărui bolnav, indiferent de durata spitalizării, se efectuează curățenia patului, a noptierei, a încăperii și se schimbă lenjeria de pat.

La bolnavii cu incontinență de urină sau fecale, la cei cu vărsături, cu supurații sau la bolnavii agitați, ca și la copii, salteaua se acoperă cu o mușama, care se spală și se șterge zilnic cu soluție dezinfectantă.

Saltelele, pernele și păturile se aerisesc zilnic, se dezinfectează cu ocazia formolizărilor periodice a saloanelor sau la cererea expresă a cadrelor medicale. Păturile murdare se transportă la camera de formolizare și apoi la spălătorie. Transportul se efectuează în saci închiși și pe un anumit circuit. Celelalte pături se spală odată pe an, după o prealabilă dezinfecție. Este preferabil să existe un stoc de pături de rezervă, cu care să se asigure o rotație în folosirea lor.

Cabinetele de consultații se formolizează săptămînal, iar saloanele și laboratoarele se formolizează de asemenea manieră, încît să fie cuprinse periodic toate. Lifturile se dezinfectează zilnic.

Termometrele individuale, pentru fiecare bolnav, vor fi menținute permanent cufundate 3/4 în soluție de cloramină 5‰, care va fi zilnic schimbată. După utilizare, termometrele se spală cu apă și săpun, după care se introduc în soluție dezinfectantă.

Telefoanele, căștile de radio se dezinfectează zilnic ca orice suprafață.

Urinarele, ploștile, scuipătorile, olițele se dezinfectează pe secții. Se recomandă ca, în limita posibilităților, să se asigure aceste obiecte sanitare, individual, pe toată perioada internării bolnavului, fără a se schimba obiectul între bolnavi. După folosirea acestor obiecte sanitare, ele vor fi golite, spălate la jet puternic de apă, apoi dezinfectate în interior și exterior prin scufundare, conform indicațiilor din tabelul 11.II.

Vasele cu produse patologice, eprubetele, sticluțele, borcanele se dezinfectează prin autoclavare, în laborator, înainte de a fi spălate ; după spălarea cu detergenți, sînt din nou sterilizate la autoclav.

Reziduurile menajere rezultate se transportă la platforma de gunoi în recipiente acoperite și pe un anumit circuit.

La blocul alimentar, podeaua și pereții se șterg de 2—3 ori pe zi, cu cîrpa înmuiată în soluție dezinfectantă ; mesele, lada de carne și de pîine, precum și ustensilele de bucătărie se spală cu apă și sodă și apoi se limpezesc ; butucul de carne, după spălare, se presară cu sare.

La spălătorie, după terminarea activității, se face dezinfecția podelei și a pereților, prin ștergere cu cîrpe înmuiate în soluție dezinfectantă. Camera de predare a rufelor murdare trebuie zilnic formolizată, la terminarea primirii rufelor, după ce în prealabil pereții și podeaua au fost curățate și apoi dezinfectate.

Mijloacele de transport, autoturismele, salvările, care au transportat bolnavi infecțioși, se dezinfectează prin ștergere cu soluție dezinfectantă.

În tabelul 11.II. se dau precizările necesare privind efectuarea dezinfecției tuturor instrumentelor, obiectelor, suprafețelor, precum și asupra mijloacelor și procedeelor de dezinfecție și antisepsie chimică.

Stabilirea circuitelor funcționale. În fiecare spital există o serie de circuite, care trebuie astfel organizate, încît să asigure un flux continuu al activității și să evite încrucișarea diferitelor circuite septice cu cele aseptice.

În fiecare unitate sanitară, în funcție de condițiile specifice, se vor stabili anumite circuite funcționale pentru bolnavi, vizitatori, personalul medico-sanitar, instrumentar, materiale sanitare, medicamente, produse biologice (necesare pentru examene de laborator), lenjerie, veselă și alimente, reziduuri.

Circuitul bolnavilor. Internarea bolnavilor în spital se face prin cabinetele de internări curente sau prin camerele de gardă pentru urgențe.

La internare, sub controlul sorei sau al infirmierei, în mod obligatoriu, se asigură bolnavului o stare de igienă individuală corespunzătoare (baie, tuns, tăiat unghii, deparazitare). Dacă starea bolnavului nu permite îmbăierea, se asigură spălarea și restul operațiilor de către infirmieră. După aceste operații și după întocmirea documentelor necesare internării, bolnavul este condus de către infirmieră, pe traseul stabilit de către conducerea spitalului, pînă la secția în care se spitalizează. În secție, bolnavul este predat sorei de tură, care îl repartizează în patul fixat și îi dă primele indicații, referitoare la normele generale de comportament în secție sau în spital, precum și asupra circuitelor pe care trebuie să le cunoască și să le respecte.

Tabelul 11.II

Dezinfecţia chimică în unităţi sanitare

Nr. crt.	*Obiectul de dezinfectat*	*Substanţa indicată*	*Concentraţia soluţiei de lucru*	*Mod de aplicare*
1.	Pavimentul (ciment, plastic, lemn)	Sodă de rufe	50 g la 1 litru apă	Ştergere Praguri umede
		Var cloros	20 g la 1 litru apă Se utilizează numai supernatantul limpede	
		Hidrod	Amestec extemporaneu de soluţie sodă caustică 10 g la 1 litru apă cu soluţie DERO sau ALBA 10 g la 1 litru apă	
		Bromocet	Sol. 1% subst. activă	
2.	Pereţi (faianţă, ulei)	Var cloros	20 g la 1 litru apă Se utilizează supernatantul limpede	Stropire Pulverizare Ştergere
		Cloramină	20 g la 1 litru apă	
		Bromocet	Sol. 1% subst. activă	
3.	Mobilier (lemn sau metal)	Bromocet	Sol. 1% subst. activă	Ştergere
4.	Rufărie de pat, de corp, echipamentul de protecţie pentru personalul sanitar	Cloramină	10 g la 1 litru apă	Înmuiere 2 ore
		Deroform	Soluţie de aldehidă formică 1‰ + Dero sau Alba 4—5‰ în apă	Înmuiere 3 ore
5.	Îmbrăcăminte, pături, saltele, halate, molton, încălţăminte	Formol	3—15 g la m^3 aer	Vaporizare în spaţiu închis
6.	Termometre	Cloramină	20 g la 1 litru apă	Submerjare permanentă
7.	Ploşti, oliţe, scuipători, urinare	Var cloros	40 g la 1 litru apă Se utilizează supernatantul limpede	Submerjare 2 ore
		Cloramină	40 g la 1 litru apă	
8.	Instalaţii sanitare, W.C.-uri, băiţe	Var cloros	100 g la 1 litru apă Se utilizează supernatantul limpede	Stropire
9.	Veselă, tacîmuri	Cloramină	5 g la 1 litru apă	Submerjare 1—2 ore, după spălare
		Bromocet	Sol. 1‰ subst. activă	

Copiii suferind de boli de mare contagiozitate (varicelă, rujeolă, oreion, tuse convulsivă, scarlatină), sînt internaţi în compartimente separate, care să împiedice contactul dintre aceştia şi ceilalţi copii internaţi în spital.

Bolnavii cu plăgi sau cu infecţii cutanate sînt pansaţi chiar la camera de primire, iar pe pat se aplică o muşama. Pansamentele sînt colectate în găleţi speciale, sînt dezinfectate şi urmează circuitul respectiv.

Efectele personale ale bolnavilor, colectate în camera de dezbrăcare, sînt atent controlate pentru paraziţi şi sînt depuse într-o husă din pînză densă la magazia de efecte.

Efectele personale ale bolnavilor, care se internează în secţiile de boli infecţioase sînt obligatoriu dezinfectate.

Pentru bolnavii internaţi de urgenţă se respectă aceleaşi norme şi circuite.

În timpul internării, se asigură toaleta zilnică a bolnavilor şi îmbăierea acestora cel puţin o dată pe săptămînă (pentru bolnavii la care nu sînt contraindicaţii).

La externare, se recomandă ca bolnavul să fie îmbăiat în secţia în care a fost internat, apoi să fie condus de infirmieră la camera de îmbrăcare, unde se predau efectele personale şi documentele de externare. În acelaşi scop, se recomandă amenajarea unui spaţiu pentru externări, lîngă magazia de efecte a bolnavilor şi posibilitatea unor legături cît mai accesibile cu exteriorul.

Dacă bolnavul este purtător de paraziţi, se procedează astfel :

— se face deparazitarea de către personalul elementar, sub controlul şi îndrumarea sorei de la serviciul de primire ;

— se menţionează pe foaia de observaţie că bolnavul a fost deparazitat, notîndu-se data şi persoana care a efectuat deparazitarea ;

— în secţia cu paturi, bolnavii respectivi sînt supravegheaţi şi deparazitaţi în continuare.

Obiectele care pot rămîne la bolnavi la internare : perie de dinţi, pastă de dinţi, pieptene, instrumente de bărbierit, reviste, cărţi. Nu se permit alte obiecte (reşouri, lenjerie de corp, căni, prosoape, pulovăre, baticuri, papuci).

La plecarea din spital, peria de dinţi, pieptenul şi instrumentarul de bărbierit se dezinfectează.

Bolnavii care se internează în secţiile de boli infecţioase vor fi avertizaţi că, la externare, ziarele, revistele şi cărţile folosite de aceştia în timpul spitalizării vor fi arse.

Respectarea acestor indicaţii trebuie controlată de către personalul de la internare şi de către personalul secţiei.

Circuitul vizitatorilor. Vizitatorii bolnavilor au acces în zilele şi orele fixate, cu menţiunea că nu sînt permise vizitele în saloane, la bolnavii internaţi în secţiile de pediatrie, obstetrică, terapie intensivă şi boli infecţioase.

Vizitarea se organizează în zile şi ore anumite. În timpul vizitei, vizitatorii vor purta un halat de protecţie, nu vor sta pe patul bolnavului ; va avea acces un singur vizitator la un bolnav. Alimentele aduse bolnavului trebuie controlate, returnîndu-se cele contraindicate.

În secțiile și spitalele de boli infecțioase, la pediatrie și maternități se pot permite vizite la fereastră, în afara clădirii spitalului.

Circuitul personalului spitalului. În toate unitățile sanitare, se stabilesc zonele pe care se face accesul personalului medico-sanitar în spital.

În fiecare zonă de acces, se organizează un vestiar, în care se lasă efectele personale și se îmbracă efectele de spital. De asemenea, se prevede un grup sanitar, cu posibilitatea de spălare (duș, chiuvetă) dimensionat corespunzător. De la acest vestiar, personalul merge la fiecare loc de muncă, pe fluxul de circulație stabilit.

În blocurile operatorii, sălile de naștere, secțiile de anestezie-terapie intensivă, secțiile de pediatrie, obstetrică-ginecologie, unitățile pentru arși, secțiile de nou-născuți sau de prematuri, este interzis accesul personalului medico-sanitar, care prezintă afecțiuni acute transmisibile respiratorii, digestive sau cutanate.

În blocurile operatorii, sălile de naștere, secțiile de anestezie-terapie intensivă, secțiile de pediatrie, obstetrică-ginecologie, unitățile pentru arși, secțiile de nou-născuți și de prematuri este total interzisă pătrunderea altui personal sanitar decît cel încadrat în locurile respective sau special chemat. În aceste situații, se iau măsurile necesare : halat protector, huse protectoare pentru încălțăminte, mască.

Personalul care lucrează în secții septice (secții de boli infecțioase, chirurgie septică etc.), precum și în secții cu risc septic accentuat (nou-născuți, obstetrică, anestezie-terapie intensivă etc.), va purta obligatoriu halat sau banderole colorate deosebit.

Accesul în blocul alimentar este permis numai personalului care își duce activitatea aici. Personalul blocului alimentar trebuie să-și schimbe complet îmbrăcămintea de stradă, la vestiar, să poarte echipament curat și să aibă permanent o bună stare de igienă personală, prin spălarea frecventă pe mîini cu apă și săpun. Surorile dieteticiene îmbracă peste uniformă un alt halat, ori de cîte ori intră în secțiile cu bolnavi, pe care îl scot în momentul în care reintră în blocul alimentar.

Personalul din activități auxiliare și cel din aparatul funcțional poartă îmbrăcăminte de protecție necesară activității lor. La intrarea în secție iau un halat suplimentar, din secția respectivă. La terminarea activității în secția respectivă, se spală pe mîini cu apă și săpun, iar în final cu soluție de bromocet.

Circuitul medicamentelor. Fiecare medicament trebuie eliberat de farmacie, în ambalaj propriu sau de hîrtie, iar medicamentele pentru un bolnav vor fi puse într-o pungă.

O dată aduse de la farmacie, medicamentele sînt depozitate în camera surorilor sau de tratament, în dulapuri sau sertare, separat pe paturi sau nume de bolnav. Administrarea lor se face de către sora de tură la orele și în dozele indicate (medicamente injectabile, tablete, pulberi, soluții). Este interzisă depozitarea medicamentelor în noptierele bolnavilor, ca și manipulările repetate nejustificate.

Soluțiile sterile, preparate în farmacie, se depozitează în frigiderul secției, special destinat sau al punctului de transfuzie. După utilizare, flacoanele de perfuzie, sticluțele, borcanele pot fi refolosite, dar numai după sterilizarea lor.

Circuitul probelor biologice pentru examenele de laborator. În orice laborator de analize medicale, se va organiza un spațiu pentru recoltarea centralizată a probelor de la bolnavi. În secțiile spitalului, se recoltează probele numai pentru bolnavii internați, recoltarea făcîndu-se în camere special destinate acestui scop sau la pat, în funcție de starea bolnavului. Pentru a se limita la maximum circulația persoanelor de laborator, ca și aglomerarea acestuia cu un număr mare de persoane, se recomandă ca, la fiecare secție sau etaj, să se stabilească o soră care să colecteze probele și să le predea la laborator, în fiecare zi pînă la orele 10, asigurîndu-se transportul acestora în condiții corespunzătoare. Dacă este necesară prezentarea bolnavului la laborator pentru recoltare, aceasta se va face la ora programată, bolnavul fiind însoțit de personalul secției, evitîndu-se pe cît posibil încrucișarea acestuia cu alți bolnavi.

Circuitul lenjeriei. Pentru lenjerie, trebuie să existe obligatoriu 2 circuite: unul pentru lenjeria curată și altul pentru cea murdară. Lenjeria de corp și de pat a bolnavului se schimbă o dată la 7 zile de la data internării bolnavului și ori de cîte ori este nevoie (cearșafuri, față de pernă, prosoape, pijamale). Pe perioada internării, bolnavul primește un halat individual. Lenjeria murdară se strînge de către infirmieră la patul bolnavului, în saci special destinați. Pentru aceasta, infirmiera trebuie să poarte un echipament special. Sacii se leagă la gură și se depozitează, un timp cît mai scurt, în camera de efecte murdare de pe secție, pînă se transportă la spălătorie, pe un anumit circuit, cu un anumit cărucior. După predarea lenjeriei, căruciorul se dezinfectează. Revenită în secție, infirmiera schimbă echipamentul, se spală cu lichid dezinfectant și își îndeplinește obligațiile de serviciu.

De la spălătorie, lenjeria trece la atelierul de lenjerie și de aici la magazia de rufe curate a secției.

Se atrage atenția că nu este permisă simultaneitatea în schimbarea lenjeriei. În acest sens, în saloanele fără bolnavi, după colectarea și evacuarea lenjeriei murdare, se face curățenie în încăperea respectivă și, după aceasta, se aduce lenjeria curată pentru toate paturile.

Activitatea de schimbare și de transport a lenjeriei se efectuează de către infirmiere, sub îndrumarea și sub controlul sorei șefe.

Circuitul veselei și al alimentelor. În fiecare spital, anumite infirmiere au, în principal, ca obligație de serviciu, transportul și servirea hranei bolnavilor. Aceste infirmiere sînt instruite asupra noțiunilor de sanminim alimentar și sînt supravegheate medical, conform normelor stabilite, pentru personalul care lucrează în unitățile de alimentație publică.

Starea de igienă individuală și ținuta personalului sînt zilnic controlate de sora șefă și de sora de tură, care supraveghează împărțirea mîncării, conform indicațiilor medicale.

Pentru transport, se folosesc recipiente închise sau acoperite și un cărucior corespunzător. Transportul mîncării de la bucătăria centrală a spitalului, pînă la oficiile din secții, se efectuează pe un anumit circuit, nefiind permisă încrucișarea acestuia cu alte circuite. Dacă aceasta nu este posibil, se recomandă stabilirea unui grafic orar pentru fiecare circuit, luîndu-se precauțiile și măsurile necesare. Înainte de distribuire la bolnavi, mîncarea este încălzită la nevoie în oficiile din secții. Mîncarea este servită în încăperi special destinate. Bolnavii netransportabili servesc masa la pat, ajutați sau alimentați de infirmiere sau de sora de salon.

Alimentele personale ale bolnavilor, precum și cele perisabile din rația de hrană sînt păstrate, pe cît posibil, în frigidere, în oficiu. Nu se permite păstrarea alimentelor în salon. Alimentele personale ale bolnavilor sînt zilnic controlate de către asistenta șefă, atît pentru concordanța cu regimul alimentar recomandat bolnavului, cît și pentru verificarea stării de conservare.

După ce a fost strînsă, vesela se depozitează în oficiul de vase murdare, unde se string resturile de mîncare. Apoi, vesela se spală și se dezinfectează. Resturile de alimente de la oficii sînt colectate în găleți închise, în oficiul de vase murdare și se transportă imediat, pe un anumit circuit, la tancul de gunoi.

Colectarea și transportul reziduurilor solide. Precolectarea reziduurilor menajere și alimentare din unitățile sanitare se efectuează în recipiente închise, special destinate acestui scop, executate din tablă emailată, pentru a putea fi spălate și dezinfectate. Recipientele de precolectare a reziduurilor menajere și alimentare se golesc, după fiecare operație de curățenie din unitate și după servitul meselor.

Colectarea reziduurilor se efectuează în recipiente metalice cu capac. Numărul recipientelor necesare este în funcție de cantitatea de reziduuri produsă în unitate, avîndu-se în vedere obligativitatea evacuării zilnice a gunoaielor (prin serviciile publice de salubritate sau prin mijloace proprii, după caz).

Fiecare unitate spitalicească trebuie să dispună de o platformă pentru depunerea ordonată a pubelelor, accesibilă autovehiculelor serviciilor de salubritate publică, platformă care trebuie să îndeplinească următoarele condiții :

— să dispună de o suprafață impermeabilizată cu asfalt sau beton, suprafața dimensionată potrivit numărului de pubele necesare unității sanitare ;

— să dispună de un racord la rețeaua de apă și de un furtun pentru spălare cu jet puternic de apă a pubelelor și a platformei respective ;

— să fie racordată la canalizarea unității sanitare respective, în vederea îndepărtării apelor uzate rezultate din operațiile de spălare ;

— să fie împrejmuită, pe cît posibil umbrită, prin plantarea unor arbori cu coroană mare. Amplasarea platformei este permisă numai la distanțe mai mari de 10 metri de ferestrele pavilioanelor pentru bolnavi.

Spălarea și dezinfecția utilajelor pentru precolectarea și colectarea reziduurilor se face după cum urmează :

— vasele de precolectare se spală pe platforma de gunoi după fiecare golire, iar tot acolo, după spălare, fiecare vas se dezinfectează prin ștergere cu un burete muiat în soluție de var coloros 5—10% ;

— pubelele (în care se golesc vasele de precolectare) se spală după golirea zilnică cu un jet puternic de apă ;

— platforma de depozitare a pubelelor se spală cu jet puternic de apă, după ridicarea zilnică a gunoaielor din pubele și apoi se stropește cu o soluție de var cloros 5—10%.

În toate unitățile sanitare, destinate spitalizării bolnavilor, reziduurile organice, altele decît cele alimentare, se distrug prin ardere în crematorii special destinate acestui scop.

12. TUBERCULOZA COPILULUI

Prof. dr. VALERIU POPESCU, dr. VICTOR MACRY, dr. DIMITRIE DRAGOMIR, dr. CONSTANTIN ARION, dr. IOAN BALABAN

12.1. DATE GENERALE

Istoric. Tuberculoza ocupă un loc unic în patologie, constituind de milenii un adevărat flagel, care a adus omenirii nenumărate pierderi de vieţi.

După primele observaţii asupra bolii din secolul al IV-lea î.e.n., mai ales din şcoala hipocratică, timp de aproape două milenii, nimic semnificativ nu marchează calea cunoaşterii acestei boli, exceptînd poate descrierea „tuberculului“ de către Sylvius.

Laennec (1781—1826) este socotit părintele pneumoftiziologiei actuale, avînd meritul de a fi enunţat unicitatea cauzală şi specificitatea diferitelor leziuni anatomice ale ftiziei. Caracterul transmisibil al bolii avea să fie curînd definitiv demonstrat (Villemin, 1865 ; Tappeiner, 1880).

Robert Koch descoperă, în 1882, agentul patogen al tuberculozei. Von Pirquet în 1907, elaborînd tehnica cutireacţiei la tuberculină, creează premisele depistării în masă a bolii. Röntgen, în 1896, descoperă razele „X“, care aveau să constituie un principal instrument de depistare radiologică a bolii, prin De Abreu.

Calmette şi Guérin, în 1921, obţin o tulpină de bacil bovin cu patogenitate mult diminuată (330 de pasaje pe mediu cu bilă de bou), care a constituit tulpina suşă a primului vaccin BCG (bacil Calmette şi Guérin).

În plan terapeutic, de la măsurile de izolare a bolnavilor în scop profilactic (secolele XIV-XV!), se trece la terapia sanatorială de inspiraţie hipocratică (Brehmer, Dettweiler), la măsuri de tratament local, inaugurate sub forma pneumotoraxului terapeutic (Ascoli, 1921) şi terminînd cu izolarea rînd pe rînd a diferitelor preparate, care alcătuiesc în prezent arsenalul chimioterapiei antituberculoase : streptomicină (Waksman), P.A.S. (Lehman), tiosemicarbazona (Domagk), izoniazida, etambutolul, rifampicina ş.a.

Frecvenţa şi importanţa bolii. În cadrul bolilor infectocontagioase, tuberculoza se detaşează prin cîteva particularităţi :

— este endemică (are caracter permanent) şi nu epidemică ;

— este ubicuitară (în diferite grade de endemicitate este prezentă în toate regiunile lumii) ;

3 — afectează toate grupele de vîrstă, în proporție diferită ;

4 — este specifică (agentul cauzal nu determină nici o altă boală) ;

5 — infecția nu este echivalentă cu îmbolnăvirea ;

6 — produce o imunitate relativă, care durează atît timp cît durează infecția (imunitate de premuniție sau suprainfecție), spre deosebire de alte boli infectocontagioase, în care imunitatea este permanentă (imunitate de reinfecție) ;

7 — boala are evoluție cronică și este extrem de polimorfă.

În scopul unei evaluări statistice corecte, într-o anumită arie geografică, epidemiologia operează conform recomandărilor O.M.S., cu un număr de *indicatori* și anume :

— incidența infecției (numărul de noi infectați la 100 de anergici) ;

— incidența cazurilor noi (numărul anual de noi îmbolnăviri la 100 000 locuitori) ;

— incidența cazurilor bK pozitive la 100 000 de locuitori ;

— prevalența bolnavilor (numărul de bolnavi la 100 000 de locuitori) ;

— prevalența baciliferilor (surselor de contaminare) la 100 000 locuitori ;

— prevalența infecției (număr infectați × 100/număr testați) ;

— mortalitate (număr de decese prin tuberculoză la 100 000 de locuitori) ;

— letalitate (număr de decese prin tuberculoză × 100/numărul deceselor prin toate cauzele).

În majoritatea țărilor subdezvoltate (Africa, Asia de Sud-Est, America Latină), mortalitatea prin tuberculoză înregistra pînă nu demult valori de 300—400 la 100 000 de locuitori. În prezent în aceste țări, care constituie ariile cu cea mai ridicată prevalență a tuberculozei, se înregistrează o mortalitate mai mare de 10—15/100 000 locuitori, o morbiditate tuberculoasă între 100 și 300/100 000 locuitori și o prevalență a infecției tuberculoase la vîrsta de 6 ani de peste 15—20%.

În țările capitaliste dezvoltate, endemia tuberculoasă a atins apogeul la sfîrșitul secolului trecut, cînd mortalitatea prin tuberculoză a atins valori cuprinse în medie între 150 și 300 la 100 000 de locuitori. Cifrele se mențin ceva mai mari pentru unele țări (Portugalia, Japonia), pentru ca într-o minoritate dintre ele (Suedia, Olanda, Danemarca, Canada) să atingă valori de maximum 3—4/100 000 de locuitori.

În prezent, țările din nordul Europei, America de Nord, Australia, ș.a. constituie zonele cu prevalența cea mai scăzută, cu mortalitatea sub 2—3/100 000 locuitori, cu prevalența infecției tuberculoase la 6 ani sub 1%.

Țările socialiste, între care și țara noastră, atingeau, imediat după al doilea război mondial, cifre de mortalitate în jur de 150 la 100 000 de locuitori, reducîndu-se însă prin măsurile energice ale acestor state, într-un timp istoric scurt la valori cuprinse între 16 și 39 la 100 000 de locuitori.

În țara noastră, mortalitatea prin tuberculoză, care după date parțiale se cifra la 400—500 la 100 000 de locuitori înainte de 1900, atinge cifre de pînă la 200 la 100 000 între anii 1900 și 1930.

După 1948, combaterea tuberculozei în țara noastră este declarată problemă de stat, elaborîndu-se un plan general de acțiune, care a cuprins între altele următoarele măsuri :

— preluarea de către stat a tuturor instituțiilor de tuberculoză existente ;
— realizarea conducerii unice la nivelul Ministerului Sănătății ;
— înființarea Institutului de Ftiziologie, ca organ de îndrumare, control tehnic și cercetare ;
— sporirea anuală a numărului de paturi pentru tuberculoză ;
— dezvoltarea planificată a unei complexe rețele de ftiziologie pe întreg cuprinsul țării ;
— formarea de cadre de specialitate ;
— depistarea sistematică biologică și radiofotografică a bolii ;
— generalizarea și obligativitatea vaccinării BCG ;
— introducerea chimioprofilaxiei.

Ca urmare a acestor măsuri, țara noastră, care se înscrie astăzi in rîndul țărilor cu indicatori epidemiometrici intermediari, înregistrează în 1982 o incidență anuală de cazuri noi de 60,5/100 000 locuitori, o mortalitate de 3,7/100 000 locuitori, o prevalență a infecției tuberculoase de 20,5% la vîrsta de 7—14 ani. În ceea ce privește tuberculoza la copil, țara noastră prezintă unele rămîneri în urmă, cum ar fi :

— incidența tuberculozei mai mare decît în alte țări europene, cu persistența unor forme grave la copilul mic ;
— o prevalență a infecției tuberculoase (la 14 ani) mai ridicată decît în alte țări ;
— o mortalitate tuberculoasă înaltă la vîrsta tînără (19—24 ani) ;

Din aceste motive, prevenirea și combaterea bolii constituie încă o problemă prioritară de sănătate publică (C. Anastasatu, 1983).

12.1.1. ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Factorul etiologic determinant al bolii este *Mycobacterium tuberculosis* sau *bacilul Koch* (bK). Prezența acestuia se dovedește indispensabilă, dar nu în mod necesar și suficientă pentru producerea îmbolnăvirii. Astfel, din 100 de indivizi infectați, doar 2—3 prezintă boala clinic manifestă (infecția demonstrabilă biologic nu este în nici un caz echivalentă cu boala). De altfel, testările biologice pe scară largă din țara noastră dovedesc că aproape totalitatea populației contractează pînă la o anumită vîrstă o infecție tuberculoasă, care în 98% din cazuri evoluează latent spre vindecare spontană, doar 2—3% din cazuri dezvoltînd boala propriu-zisă, manifestă clinic. Aceasta obligă la considerarea unor factori favorizanți, de care depinde în mod necesar îmbolnăvirea.

Bacilul Koch are forma unui bastonaș de 1,5—3 μm. Caracteristica tinctorială esențială este acido-alcoolo-rezistența (după colorare cu fucsină, nu se mai decolorează prin tratarea cu acid sau alcool).

Bacilul Koch poate fi cultivat pe diferite medii (cartof sau bulion glicerinat), dar mai ales pe medii sintetice solide (mediul Löwenstein-Jensen) sau lichide (mediul Youmans). Culturile, abundente în mediu, apar după 5—6 săptămîni de la însămînțare.

Rezistența bacilului Koch în mediul extern este remarcabilă :

persistă în praful apartamentelor pînă la 2 luni, iar în diversele produse patologice (spută) pînă la 3—5 luni.

Lumina solară directă distruge bK în 2 ore (în spută, după 3—4 zile), iar razele ultraviolete îl distrug în 10—20 minute. La 100°C, bacilul Koch este distrus în 15—45 minute. Temperaturile scăzute conservă germenul viabil chiar pînă la —180°C. Diferitele soluții antiseptice (sublimat, lizol, tricrezol, fenol), în diluții de 1—2%, distrug bK într-o oră (în spută mult mai tîrziu însă, ca urmare a efectului protector al mucinei).

Rezistența față de tuberculostaticele uzuale constituie un aspect extrem de important, făcînd obligatorie testarea sensibilității la antibiotice a bK izolat și utilizarea tuberculostaticelor „de releu", care sînt mai puțin eficace (peste 10% din bolnavii actuali prezintă o așa-zisă rezistență primară, adică sînt infectați cu germeni deja rezistenți).

Patogenitatea (capacitatea de a produce îmbolnăviri) și virulența (multiplicarea și difuziunea în organism) bacilului Koch sînt în general reduse, depinzînd nu numai de germen, ci și de gazda infectată. Toxicitatea primară a bK este foarte redusă ; astfel, pătrunderea lui în plămînul unui organism anterior neinfectat nu produce nici o reacție tisulară imediată, el fiind „tratat" la început de organismul-gazdă ca oricare alt corp străin inert, de aceleași dimensiuni. Faptul se explică, în parte, prin aceea că bK nu secretă exotoxine nici în mediul de cultură, nici în organismul infectat. Dimpotrivă, distrugerea germenilor eliberează un număr de endotoxine, impropriu numite astfel, întrucît nu sînt nocive pentru organismul neinfectat, pe care Koch le-a denumit tuberculină, larg utilizată în prezent sub forma extractelor purificate, în diagnosticul biologic al bolii.

Ritmul de multiplicare a bK este foarte lent (aprox. 20 de ore pentru o diviziune, în comparație cu aprox. 30 de minute pentru un colibacil sau o salmonelă).

Primele modificări histopatologice, la locul de pătrundere a bK, apar după 10—15 zile de la infecție, ca urmare a instalării unui fenomen de imunitate celulară a organismului-gazdă, dirijată împotriva proteinelor antigenice ale bK (veritabil fenomen de rejet), timp în care fiecare bK inoculat inițial se poate divide de 12—17 ori.

Imediat după apariția imunității celulare a organismului-gazdă împotriva bK, multiplicarea și posibilitățile de difuziune ale acestuia sînt limitate, multiplicarea putînd înceta complet. Un număr de bK pot fi distruși, alții însă rămîn viabili, tinzînd a fi „izolați" în focarele inflamatorii ale țesutului de origine (în esență plămîn), ei putîndu-și relua proliferarea în orice moment, în condițiile în care capacitatea de apărare imunitară și antiinfecțioasă a gazdei diminuă. Ritmul de diviziune a bK și rapiditatea de instalare a imunității vor condiționa bogăția de bK existentă la sfîrșitul celor 10—15 zile, care urmează infecției inițiale (moment din care proliferarea încetează) și de care va depinde ulterior severitatea primoinfecției tuberculoase, ca atare.

Imensa majoritate a cazurilor de tuberculoză sînt produse de bK de tip uman. Sînt patogene pentru om, însă, și tipurile bovin și aviar și, în rare cazuri, sînt implicate micobacterii „atipice". Diferențierile de tip se fac în culturi, prin inoculare și prin teste biochimice (tipizare).

Rolul tipului bovin este variabil: în Franța, determină aprox. 5% din îmbolnăviri; în S.U.A. și Danemarca, a dispărut complet (abatajul sistematic al animalelor cu tuberculoză). Tipul aviar este numai excepțional întîlnit la originea unor cazuri de îmbolnăvire.

Influența *factorului ereditar* se exprimă ca rezistență naturală la îmbolnăvire (numită impropriu și „imunitate“ naturală). Rezistența naturală la îmbolnăvire este diferită, atît între specii (cele mai sensibile sînt: cobaiul, iepurele, bovideele, cîinele, calul, rozătoarele), cît și între diferiții indivizi ai colectivității umane. La om, comportamentul diferit față de infecția tuberculoasă se traduce prin faptul că, în condiții identice, unii indivizi se îmbolnăvesc, în timp ce alții dezvoltă o infecție infraclinică, spontan curabilă. Rezistența naturală la îmbolnăvire a unor indivizi sau grupuri etnice este o proprietate ereditară cîștigată lent în filogeneză, prin contacte infectante repetate, în decursul a zeci sau sute de generații de antecedenți și nu ține de un eventual factor social (de ex., rezistența crescută la îmbolnăvire a populației albe din S.U.A., în comparație cu populația indigenă a amerindienilor sau cu populația de culoare de origine africană). Rolul eredității s-a putut demonstra prin observarea formelor identice de boală, la gemenii monozigoți.

Vîrsta la care se produce primul contact infectant are o deosebită importanță. Există trei perioade de maximă receptivitate la îmbolnăvire, și anume: prima copilărie, perioada cuprinsă între pubertate și 30 de ani și vîrsta de peste 50 de ani.

În primii 3—4 ani de viață și în special la sugar, receptivitatea 1
la îmbolnăvire este maximă.

Între vîrsta de 3—4 ani și pubertate, se întinde perioada de 2
maximă rezistență la îmbolnăvire. Odată cu instalarea pubertății, rezistența naturală scade brusc (vîrstă „ftiziogenă“), ca urmare a influențelor endocrine, dar foarte probabil și a unor factori de mediu, care
acționează la adolescent și la adultul tînăr. După vîrsta de 50 de ani, 3
se înregistrează un al treilea vîrf de mare receptivitate la îmbolnăvire (minimă rezistență), legată de instalarea unor fenomene de involuție a mecanismelor biologice și a capacității de apărare antiinfecțioasă.

Sexul feminin constituie (numai în perioada pubertară însă) un factor de majorare a riscului de îmbolnăvire bine cunoscut.

Rolul factorilor mediului extern (în principal mediul social) este perfect ilustrat de o veche observație că tuberculoza este o boală a mizeriei. Malnutriția, condițiile nesănătoase de locuit (aglomerarea, promiscuitatea dintre sănătoși și bolnavi), surmenajul fizic și intelectual, lipsa de căldură, de aer curat, de soare, de odihnă, sînt tot atîția factori favorizanți ai îmbolnăvirii. Industrializarea brutală din țările capitaliste, migrările de populație, războaiele, acționează în același sens.

Factorul profesional deține și el un rol prin sporirea riscului de contact (meserii în care se lucrează cu publicul și mai ales cu omul bolnav: medici, surori medicale, infirmiere etc.).

Bolile cronice (malarie, diabet, boli pulmonare cronice), unele intoxicații cronice (de ex., etilismul), dar mai ales la copil malnutriția şi bolile anergizante (rujeola, tusea convulsivă) deţin un rol important de favorizare a îmbolnăvirii.

În sfîrşit, măsurile de profilaxie (depistare precoce, tratament) constituie factori de stăvilire în masă a apariţiei de noi îmbolnăviri, de o importanţă primordială.

În ţara noastră, adoptarea unui amplu program de combatere a tuberculozei îşi conjugă efectul cu acela de creştere continuă a nivelului de trai al oamenilor, fapt oglindit de îmbunătăţirea continuă a indicatorilor endemiei tuberculoase de la noi.

12.1.2. SURSA DE INFECŢIE ŞI CĂILE DE PĂTRUNDERE A BACILULUI KOCH ÎN ORGANISM

Sursa de infecţie principală o constituie *omul bolnav de tuberculoză*, în special adultul (mult mai rar copilul bolnav) şi, mai ales, bolnavul cavitar, prin sputa intens baciliferă (bovideele, mai rar cîinele şi pisica, deţin un rol secundar).

Extrem de rar, infecţia tuberculoasă interumană se realizează pe alte căi decît cea aerogenă (de ex. : infecţie transplacentară a fătului, în condiţiile unei mame tuberculoase cu leziuni placentare specifice ; infecţia „de pasaj" a fătului, prin contact cu un lichid amniotic infectat). Există cîteva sute de astfel de cazuri cunoscute în literatură.

La copil (exceptînd aceste cazuri extrem de rare), contagiunea este practic constant postnatală. Descoperirea unei tuberculoze la un copil, în primii 3—4 ani de viaţă, indică cu mare probabilitate o sursă intrafamilială de infecţie şi conduce cel mai des la descoperirea unui adult bolnav, tuşitor, contagios. Sub acest aspect, infecţia de origine maternă ar fi mai periculoasă pentru copil, prin masivitatea inoculului de bK (fapt contestat însă).

După vîrsta de 3—4 ani şi mai ales la vîrsta şcolară, sursa de infecţie poate fi deseori extrafamilială şi poate fi descoperită în unele cazuri (microepidemii) în colectivitatea pe care copilul o frecventează (creşe, grădiniţe, şcoli etc.), în persoana unui adult, de obicei din personalul unităţii respective (bolnav necunoscut anterior sau tratat şi considerat vindecat). Mult mai rar, bolnavul care transmite infecţia tuberculoasă este un copil (contagiozitatea tuberculozei de primoinfecţie, specifică copilului, este minimă, totuşi posibilă în special în fistulele ganglio-bronşice, în caverne primare, în leziunile bronşice tuberculoase). Dimpotrivă, în colectivităţile de copii mari, de adolescenţi şi de adulţi tineri, sursa de infecţie o constituie frecvent un individ bolnav din colectivitate, purtător al unei forme cavitare de boală.

Statistic, contagiunea familială se constată în 50% din cazurile de tuberculoză la copil (586 cazuri, într-o anchetă făcută pe un lot de 1 000 de copii bolnavi). Deseori, pot apărea în familiile cu mai mulţi copii, mici focare de îmbolnăviri, avînd ca sursă comună unul din părinţii bolnavi. Pentru contagiunea extrafamilială, durata contactului infectant poate fi foarte scurtă, ceea ce creează uneori mari dificultăţi de depistare a sursei de infecţie.

În imensa majoritate a cazurilor, *calea de transmitere* în infecţia interumană se face pe *cale aeriană*, dovadă prezenţa practic constantă a complexului primar la nivel pulmonar (au existat şi opinii contradictorii, încă din 1903 Behring și apoi Calmette susținînd rolul preponderent al porții digestive de pătrundere).

Cornet, în 1889 a susținut ideea, astăzi acceptată, că infecția aerogenă se poate realiza prin eliberarea din sputa bacilliferă în mediul extern a bK, care vehiculați apoi de fine particule de praf, pătrund în plămîn (cale indirectă). Pflügge, în 1897, a susținut posibilitatea contagiunii aerogene directe, prin picăturile bacilifere eliminate de bolnavul contagios în timpul tusei, care sînt inhalate direct de individul receptor. Acest concept, acceptat pînă nu demult, s-a dovedit inexact (Lange). Picăturile Pflügge (diametru pînă la 100 μm) nu pot pătrunde prea adînc în căile aeriene, fiind oprite și apoi eliminate din arborele bronșic, prin intermediul mecanismelor fiziologice de clearing ale acestuia. Deoarece afectul primar tuberculos are sediul în plămîn, la nivelul segmentelor terminale ale arborelui bronșic (bronșiolă respiratorie, duct alveolar), s-a dedus că particula infectantă nu poate depăși 5—7 μm în diametru.

Wells, în 1934, a susținut ipoteza că infecția tuberculoasă se realizează prin „nucleosoli" (droplet nucleus), reprezentînd particule foarte fine, care rămîn suspendate în atmosferă, după evaporarea rapidă a apei din picăturile Pflügge. Ipoteza a fost confirmată recent experimental (Lurie, Riley). Aceasta reprezintă singura modalitate de contagiune aerogenă directă posibilă, alături de contagiunea indirectă, anterior discutată.

Deoarece particula infectantă are maximum 5—7 μm, avînd în vedere și dimensiunile bK, mărimea inoculului în mod necesar este foarte mică (de la cîțiva bK, la cîteva zeci). Inoculul minim este în prezent acceptat și a fost probat experimental (Riley și colab.). Astfel, odată constituit complexul primar, evoluția ulterioară nu mai depinde de mărimea inoculului inițial.

Posibilitatea infecției tuberculoase pe *cale digestivă* nu este exclusă (alimente infectate, mîini murdare etc.), dar este foarte rară.

Pentru *infecția cu tipul bovin,* infecția în principal se realizează pe cale digestivă. Infecția pulmonară cu tipul bovin este considerată foarte rară (Canetti). Sursa de infecție este animalul bolnav (de obicei, mastită tuberculoasă), iar vehiculul îl constituie laptele, insuficient sterilizat prin fierbere, sau preparatele de lapte (brînză, unt etc.). Infecția aerogenă nu este însă exclusă, în special pentru persoanele care lucrează în zootehnie, care pot inhala particule bacilifere suspendate, rezultate din lapte sau din dejectele animale. Poarta de intrare, în aceste cazuri poate fi cutanată (excoriații), conjunctivală ș.a. La copil, în infecția cu tipul bovin, calea digestivă este esențială. Cînd infecția tuberculoasă s-a transmis pe cale digestivă, localizarea complexului primar tuberculos este într-un număr restrîns de cazuri pulmonară, așa cum o ilustrează tragicul accident de la Lübeck, cînd administrîndu-se accidental, în scop vaccinal, pe cale orală culturi de bK virulenți, la 245 de copii, s-au constatat complexe primare cu localizare digestivă (la 72 necropsii și la 173 la supraviețuitori), unii prezentînd și leziuni pulmonare, explicate prin aspirarea suspensiei de bacili în cursul administrării (Schürmann, 1932).

Pătrunderea pe cale digestivă a unui aliment contaminat cu bK va determina cel mai frecvent complexe primare digestive, nu exclusiv însă, unele cazuri prezentînd localizări duble (posibile în perioada antealergică) atît digestivă, cît și pulmonară (aceasta însă pe cale inhalatorie și nu prin generalizare hematogenă sau limfatică, așa cum s-a presupus la un moment dat). Este vorba însă de o eventualitate rară.

Frecvența tuberculozei cu tipul bovin este foarte diferită de la o țară la alta fiind nulă pentru cîteva țări și de 2—30% pentru majoritatea țărilor europene (pentru țara noastră frecvența este de 10%, după Anastasatu). Deși frecvența complexelor primare digestive este foarte diferit raportată (între 1,7—1,8% pînă la 50% sau peste) este cert că aceasta rămîne statistic inferioară localizării pulmonare. Pentru Huebschmann (pe date necroptice), localizarea pulmonară a complexului primar atinge 90% din cazuri, localizarea digestivă 9% cazuri, iar toate celelalte localizări împreună aprox. 1% din cazuri.

Calea digestivă de infecție necesită un inocul bacilifer de 3 500 de ori mai mare, în comparație cu cel necesar pentru calea aerogenă.

Frecvența infecției pe cale digestivă este în continuă scădere, ca urmare a scăderii numărului de animale bolnave (depistare sistematică și abataj), precum și a procedeelor moderne de sterilizare a laptelui. Cele mai multe cazuri se înregistrează la copil, frecvența scăzînd progresiv cu înaintarea în vîrstă. Infecția se realizează în aceste cazuri pe cale digestivă, complexul primar fiind numai rareori localizat pulmonar (Wisller, 1964).

Complexul primar digestiv (atestat de afectarea ganglionilor mezenterici) se caracterizează prin lipsa frecventă (50% din cazuri) a leziunii inițiale intestinale. El se complică foarte rar și nu constituie un rezervor tardiv de germeni.

Infecția pulmonară directă cu bacili de tip bovin la adult este excepțională (după Canetti : 13 cazuri cunoscute în întreaga literatură britanică pînă în 1956).

Celelalte căi posibile de pătrundere a bK (cutanată, gingivală, amigdaliană, otică etc.) trebuie socotite în prezent excepționale.

O mențiune specială o merită posibilitatea contagiunii pe *cale cutaneomusculară* (prin injecție utilizînd instrumentar contaminat cu bK, insuficient sterilizat), cu apariția de focare microepidemice (observate și în țara noastră cu ani în urmă).

12.1.3. TUBERCULOZA EXPERIMENTALĂ. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Inoculînd unui *animal de experiență*, sensibil la infecție tuberculoasă, o suspensie de bK virulenți, se constată următoarele :

1 — după 24 de ore, apare un aflux local de leucocite mononucleare, care fagocitează bacilii inoculați, dar sînt incapabile să-i distrugă ;

2 — după 48 de ore, prezența unor stimuli biochimici (ceruri, lipide complexe) determină proliferarea macrofagelor, a căror acțiune fagocitară este însă puțin importantă la organismul nou-infectat și nu se opune proliferării bacilare ;

3 — între a 10-a și a 20-a zi de la inoculare, se produce o infiltrare celulară mai importantă, cu apariția de celule epiteloide și celule gigante (derivate din macrofage) ;

4 — între a 15-a și a 30-a zi, apare necroza cazeoasă centrală de tip solid ; aceasta creează local un număr de condiții, care se opun proliferării în continuare a bK ; substanțe tuberculostatice (acizi grași alifatici, lizozim), creșterea locală a concentrației de CO_2 și scăderea concentrației de oxigen, de care bK este strict dependent (aerob) ;

5 — între a 20-a și a 50-a zi, se constituie o reacție fibroasă la periferia șancrului de inoculare, realizînd o încapsulare a leziunii, cu valoarea unui proces de apărare mecanică, la care ulterior se adaugă precipitarea locală a sărurilor de calciu.

Încă din primele zile de la inoculare, are loc o difuziune limfohematogenă, care determină la nivelul ganglionilor limfatici corespondenți leziuni identice celor de la nivelul șancrului de inoculare.

Leziunea inițială de la locul inoculării, denumită șancru de inoculare sau afect primar, + adenopatia satelită constituie *complexul primar tuberculos experimental.* Leziunea inițială este constant situată la locul inoculării și este unică, fapt important pentru înțelegerea teoriei complexului primar și a criticilor aduse acesteia.

Timp de 2—4 săptămîni din momentul inoculării, animalul infectat experimental se află în *perioada antealergică* (premerge instalarea alergiei tuberculinice). În acest interval, orice nouă inoculare de bK determină un alt complex primar experimental.

După acest interval de timp (de obicei, după 4—6 săptămîni), o nouă inoculare de bK nu mai dă naștere unui nou complex primar, ci determină din primele zile o inflamație locală intensă, necroza țesutului inflamat, eliminarea acestuia și vindecarea plăgii într-un interval scurt de timp, fără apariția unei adenopatii în teritoriul ganglionilor regionali. Acesta este *fenomenul Koch,* caracteristic modului de reacție a unui organism, care a suferit deja o primoinfecție tuberculoasă, față de un nou inocul bacilar. Primoinfecția tuberculoasă a modificat, în acest caz, reactivitatea organismului față de o altă infecție ulterioară cu bK. Această reactivitate modificată a organismului, care apare la cîteva săptămîni de la primoinfecție, a fost numită *alergie* de Von Pirquet.

Dacă *primoinfecția experimentală* se realizează pe *cale pulmonară,* într-un prim interval de aprox. 15 zile, nu se produce nici o reacție locală semnificativă (în acest timp, bK realizînd 12—17 cicluri de diviziune, generînd în final o colonie de 4 096 (2^7) sau 131 072 (2^{12}) membri, presupunînd că se pleacă de la un singur bacil. Severitatea primoinfecției la om va depinde, deci de ritmul de proliferare a bK (în medie de 20 de ore) și de rapiditatea apariției reacției locale de apărare (care întîrzie în medie 15 zile).

După acest prim interval, la locul de inoculare apare o reacție tisulară, a cărei intensitate este proporțională cu cantitatea de antigen bacterian și care are semnificația instalării unei imunități celulare antibacilare.

Într-o primă etapă (preexsudativă), apare o alveolită macrofagică, similară oricărei alte reacţii „de corp străin". Urmează o alveolită exsudativă fibrino-leucocitară (alveolele conţin fibrină, macrofage, polinucleare şi numeroşi bK).

În faza următoare de cazeificare, structura tisulară de la locul inflamaţiei şi infiltratul celular se transformă într-o masă amorfă, gălbuie, numită *cazeum*, în jurul căruia apare o reacţie proliferativă specifică, cu tendinţă de delimitare şi închistare a leziunii, constituită din foliculi tuberculoşi, care prezintă o zonă centrală de necroză de cazeificare, înconjurată de un strat de celule epiteloide şi celule gigante multinucleate Langhans, iar la periferie, un bogat infiltrat inflamator limfocitar. Progresiv, la periferia leziunii apar fibre de colagen, care delimitează şi închistează leziunea, lăsînd în final o leziune cicatriceală, deseori impregnată calcar. Cînd reacţia tisulară de delimitare a necrozei centrale este insuficientă, *cazeum*-ul se lichefiază şi se elimină printr-o bronhie, rezultînd un focar de ramolisment pulmonar (caverna). Constituirea leziunii iniţiale (afect primar, şancru de inoculare) antrenează apariţia unei adenopatii mediastinale, constituind împreună *complexul primar pulmonar*. Propagarea infecţiei de la nivelul leziunii iniţiale la ganglionii regionali se face pe cale limfatică (limfangită).

Din momentul constituirii complexului primar, se instalează o stare de imunitate antibacilară, care (spre deosebire de faza antealergică) face imposibilă realizarea unui nou complex primar, printr-o altă inoculare. Imunitatea este celulară (există anticorpi umorali detectabili, dar fără rol imunitar), dirijată împotriva proteinelor antigenice ale bK şi, în condiţiile unei reinoculări, va determina un „fenomen Koch", reprezentînd de fapt o reacţie de rejet, similară reacţiei „gazdă contra grefă", fără apariţia unei adenopatii satelite în teritoriul adiacent. Fenomenul Koch, traducînd imunitatea celulară, este reproductibil, atît timp cît infecţia iniţială nu a fost complet rezolvată şi la nivelul elementelor complexului primar persistă încă bK. Clinic, aceasta înseamnă că întreaga evoluţie a tuberculozei primare depinde de modul de rezolvare tisulară a propriilor leziuni, suprainfecţia (nou aport de bK) neavînd din acest punct de vedere nici o importanţă. Imunitatea este însă temporară, durînd atît timp cît durează infecţia. Cum însă vindecarea clinică se soldează deseori cu constituirea unor leziuni reziduale, în care persistă încă în stare latentă un număr de bK viabili, imunitatea va fi prezentă pe toată această durată în care persistă bK vii în organism.

Cînd vindecarea s-a soldat cu sterilizare bacteriologică (cazuri excepţionale de sterilizare tisulară, nu de negativare a sputei de exemplu), imunitatea dispare, organismul respectiv redevenind susceptibil pentru o nouă infecţie tuberculoasă.

Aproape concomitent cu apariţia imunităţii antibacilare apare şi alergia tuberculinică, care urmează perioadei antealergice. Ea poate fi pusă în evidenţă prin apariţia unei reacţii cutanate inflamatorii tardive („tip de alergie tuberculinică"), la administrarea locală a unor extracte proteice din culturi de bK filtrate şi sterilizate.

12.1.4. ALERGIE ŞI IMUNITATE ÎN TUBERCULOZĂ

În sens foarte larg, noţiunea de *alergie* traduce o reactivitate modificată. În accepţiunea iniţială, dată de Von Pirquet, alergia desemna reactivitatea particulară a unui organism infectat faţă de un nou inocul cu bK (fenomen Koch). Într-o accepţiune restrînsă, noţiunea de alergie este asimilată cu hipersensibilitatea tuberculinică (alergie tuberculinică).

Relaţiile dintre imunitate şi alergia tuberculinică au fost interpretate foarte diferit: fie ca fenomene corelate sau chiar identice (M. Nasta), fie independente unul de altul, fie ca fenomene opuse.

Analizînd cu atenţie natura reactivităţii alergice a organismului infectat, se disting imediat 2 componente: o *rezistenţă* crescută la reinfecţie (imunitate de reinfecţie sau de premuniţie) şi o componentă de *hipersensibilitate*. Imunitatea poate fi dovedită prin fenomenul Koch, iar hipersensibilitatea prin alergia cutanată la tuberculină.

Hipersensibilitatea (alergia) face ca organismul deja infectat să reacţioneze mai prompt şi mai energic la reinfecţie, în comparaţie cu primoinfecţia, în timp ce imunitatea opreşte proliferarea bK, distruge bK, elimină ţesutul infectat şi nu permite difuziunea pe cale limfatică la ganglionii regionali. De fapt, ambele fenomene reprezintă două faţete ale aceluiaşi fenomen, reprezentat de prezenţa imunităţii celulare antituberculoase (limfocite „instruite" imunologic şi macrofage). Prezenţa acestor celule imuncompetente, dirijate împotriva antigenelor bK, explică atît promptitudinea reacţiei, cît şi finalitatea biologică de apărare antituberculoasă.

De altfel, alergia tuberculinică reprezintă tipul de descriere pentru hipersensibilitatea mediată celular (alergia de tip IV, după clasificarea Gell şi Coombs). Dificultăţile de interpretare a relaţiilor dintre alergie şi imunitate au fost fără îndoială generate de o observaţie doar aparent contradictorie. Este vorba de faptul că, în timp ce un grad moderat de hipersensibilitate are efect biologic favorabil, aducînd mai rapid în contact celulele imunocompetente şi fagocitare cu bacteria, o hipersensibilitate exagerată, dimpotrivă, generează distrucţie tisulară întinsă, realizînd premisele unei difuziuni a infecţiei.

Reinfecţia endogenă şi exogenă. Imunitatea în tuberculoză fiind o imunitate „de suprainfecţie" durează atît timp cît durează infecţia, cîtă vreme există bK vii în organism, chiar în stare latentă, în leziuni reziduale cu evolutivitate aparent stinsă.

În cele mai multe cazuri, reactivarea focarelor bacilare latente (reinfecţie endogenă sau reinfecţie exogenă printr-o nouă contagiune) nu poate fi realizată în aceste condiţii. Totuşi, dacă sistemul imun de apărare a organismului este deprimat (pubertate, denutriţie, boli anergizante etc.), redevine posibilă atît reinfecţia exogenă (reinfecţie *vera*, rară) cît şi redeşteptarea unor focare bacilare latente (reinfecţie endogenă, mult mai frecventă).

Alergia tuberculinică prezintă 2 particularităţi: traduce exclusiv reactivitatea cutanată (nu tisulară) şi este pusă în evidenţă (exceptînd BCG testul) prin utilizarea de proteine antigenice bacilare şi nu de corpi bacilari integri. Așa se explică posibilitatea disocierii în timp între imunitate și alergia cutanată.

Prin vaccinarea repetată cu vaccin BCG pe cale orală a unui lot de copii, s-a demonstrat (De Assis) că apare o imunitate antituberculoasă solidă, în timp ce alergia cutanată, care apare odată cu aceasta, începe să diminueze progresiv, pe măsura administrării repetate a unor doze mari de vaccin. Alergia cutanată, în acest caz, a dispărut numai față de tuberculină, ea însă se menține în realitate față de germenii bacterieni (alergie infratuberculinică), putînd fi ușor pusă în evidență printr-o injecție intradermică de BCG.

Sînt bine cunoscute fluctuațiile alergiei cutanate la tuberculină de la o testare la alta, chiar în condiții normale sau după iradieri cu raze ultraviolete, în cursul unor afecțiuni icterigene, boli eruptive etc., fără ca în toate aceste cazuri să fie vorba de o veritabilă anergie. Se înțelege că, în cursul evoluției (uneori foarte îndelungată) a infecției tuberculoase, raporturile între imunitate și alergie nu rămîn constante.

Alergia (hipersensibilitatea) este predominantă în perioada de invazie a bolii și în perioadele de diseminări limfohematogene, explicînd în parte intensitatea reacțiilor tisulare inflamatorii.

Tardiv, în perioada de circumscriere și de închistare a leziunilor, predomină imunitatea și alergia scade (inconstant însă: se cunosc numeroase cazuri de hiperergie tuberculinică, în prezența unor sechele hilare).

Plecînd de la analiza acestei relații dintre hipersensibilitate și alergie, anatomopatologul german Ranke a elaborat, în 1922, o concepție proprie asupra evoluției ciclice a bolii, în prezent abandonată.

Ranke a descris o *perioadă primară* a bolii, în care se constituie (de obicei, în copilărie) complexul primar tuberculos, care evoluează frecvent infraclinic spre vindecare, prin scleroză și calcificare. Biologic, se constituie alergia (alergie incipientă, sclerozantă). În *al doilea stadiu* (facultativ), alergia devine predominantă (hipersensibilitate alergică), determinînd reacții congestive intense în jurul focarelor tuberculoase, necroză de cazeificare a acestora și diseminări limfohematogene multiple. În *al treilea stadiu* (stadiu terțiar), se constituie leziuni tuberculoase într-un singur organ, de cele mai multe ori în plămîn. Ele apar tardiv, au caracter fibrocazeos (ftizie) și uneori tendință de vindecare spontană. Biologic, predomină imunitatea asupra alergiei.

Cele 3 stadii (primar, secundar și terțiar) s-ar succede invariabil în aceeași ordine, după concepția lui Ranke, deși el admite că nu în toate cazurile sînt parcurse toate cele 3 stadii ale bolii.

În orice caz, ireversibilitatea succesiunii stadiilor, susținută de Ranke, nu corespunde realității. Astfel, în cursul tuberculozei de tip ftizic (tuberculoză terțiară, după Ranke), se cunosc atît cazuri rare de diseminare hematogenă (specifică tuberculozei secundare), cît și excepțional adenopatii cazeoase de însoțire (caracteristice complexului primar din perioada primară a bolii).

Pe de altă parte, ftizia tuberculoasă nu este precedată obligatoriu de o perioadă secundară de diseminare hematogenă și, mai mult chiar, existența dovedită a unei perioade secundare ar exclude, după Canetti, posibilitatea apariției unei perioade terțiare (tuberculoză pulmonară de tip ftizic). În realitate, ftizia, după granulie sau pleurezie tuberculoasă, este bine cunoscută, infirmînd ipoteza lui Canetti.

În sfîrșit, deplasarea în ultimele decenii a primoinfecției tuberculoase de la vîrsta copilăriei, spre adolescență, a dovedit cu claritate posibilitatea evoluției directe a bolii spre tipul terțiar (ftizie).

Concepția evoluției ciclice a bolii, elaborată de Ranke, are totuși meritul de a fi sistematizat diferitele manifestări aparent disparate ale bolii, constituind mult timp un prețios instrument de lucru.

În prezent, se acceptă o clasificare a bolii în 2 stadii diferite : *tuberculoza primară* (include primele 2 stadii din clasificarea Ranke) și *tuberculoza secundară* (stadiul al 3-lea a lui Ranke).

12.1.5. TESTAREA ALERGIEI CUTANATE LA TUBERCULINĂ

Tuberculina brută (A.T.) *, așa cum a fost obținută de Koch, în 1890, se prepară din culturi de bK pe bulion glicerinat, timp de 6 săptămîni, sterilizate, filtrate și reduse prin evaporare la 1/10 din volumul inițial. Reprezintă un produs complet netoxic pentru organismul neinfectat cu bK (nu este o endoxină), la care nu produce nici o reacție cutanată, chiar după administrări repetate.

Tuberculina conține fracțiuni din proteinele antigenice ale bK. Este o haptenă și nu un antigen complet, dovadă că nu produce sensibilizare cutanată după administrări repetate. O cantitate de 0,1 ml din diluția de tuberculină **1 : 10 000** (în ser fiziologic fenolat 0,5%) reprezintă o *unitate internațională.*

În prezent, în țara noastră și în multe alte țări, se folosește o *tuberculină purificată,* obținută din culturi de bK pe medii sintetice, denumită *PPD (purified protein derivative),* care conține 2 unități/0,1 ml (în scop diagnostic, la copiii cu reacție negativă la 2 u. PPD, se poate recurge, în cazuri suspecte, la soluția de tuberculină purificată de 10 u./0,1 ml). Conservarea preparatului se face la întuneric și la +4°C.

Intradermoreacția la tuberculină constituie o modalitate larg răspîndită de diagnostic biologic și de depistare în masă a tuberculozei.

Reacția pozitivă la tuberculină (reacția inflamatorie eritematopapuloasă, eventual necrotică sau flictenulară), la 72 de ore după administrarea intradermică a 2 u. PPD, traduce în exclusivitate infecția (cu bK virulenți sau vaccinali) și nu boala ca atare.

Au fost utilizate mai multe tipuri de reacții tuberculinice : cutireacția imaginată de Von Pirquet, în 1907 ; reacția percutană Moro ; reacțiile transdermice (reacția Trambusti, testul Heaf, testul Rosenthal sau monotestul Merieux), oftalmoreacția Calmette.

Singura, care poate fi considerată cantitativă, motiv pentru care este și cel mai larg utilizată, este *intradermoreacția Mantoux* (1909).

În țara noastră (Bul. M. S. nr. 2/1982) este autorizată intradermoreacția Mantoux, prin introducerea strict intradermică, pe fața anterioară a antebrațului stîng, a unei cantități de 0,1 ml din soluția de PPD (IC_{65}) de 2 u./0,1 ml (în cazuri speciale se poate utiliza și soluția de 10 u./0,1 ml).

---

* *Alttuberkulin.*

Interpretarea reacției se face după 72 de ore, luînd în considerare numai papula dermică palpabilă și reliefată, fără a ține seama de haloul eritematos. Se măsoară în milimetri, cel mai mare diametru transversal al reacției. Pentru informarea mai exactă asupra tipului de reacție, aceasta se va analiza și din punct de vedere calitativ (tipuri Palmer).

Reacția se consideră negativă, cînd are diametrul maxim mai mic de 9 mm (inclusiv). Reacțiile de 10 sau peste 10 mm se consideră pozitive. Reacțiile de peste 9 mm diametru traduc cu certitudine o infecție bacilară. Reacțiile cu diametru de 5—9 mm traduc cel mai des o infecție cu micobacterii atipice, o vaccinare BCG mai veche (vaccinarea recentă poate da reacții de pînă la 20 și chiar 25 mm), dar nu exclude infecția cu bK virulenți. Rezultă deci că aceste reacții negative trebuie evaluate, în funcție de anamneză și datele clinico-radiologice. O reacție pozitivă, dacă nu este urmarea vaccinării BCG (atestată de prezența cicatricei vaccinale), traduce o infecție bacilară.

În absența cicatricei vaccinale, la copiii preșcolari cu reacții de peste 10 mm, iar la școlarii cu reacții de peste 15 mm, prin dispozițiile M. S. este obligatoriu controlul radiologic pulmonar, pentru a stabili în ce măsură pozitivitatea reacției cutanate traduce o infecție sau boala propriu-zisă.

În prezența unei cicatrice vaccinale, controlul radiologic este obligatoriu, în caz de reacție generală febrilă, reacție locală necrotică sau flictenulară sau cînd diametrul reacției depășește 15 mm la preșcolari și 20 mm la elevi și adolescenți.

Indicațiile intradermoreacției cu PPD sînt următoarele :

— în scop diagnostic (argument de probabilitate, întrucît poate traduce infecția și nu boala) ;

— pentru selecționarea copiilor, care urmează a fi vaccinați BCG (se vaccinează copiii cu reacții cutanate cu diametru de 9 sau sub 9 mm, exceptînd primovaccinarea nou-născuților și vaccinarea sugarilor, care nu au cicatrice vaccinală sau au cicatrice cu diametru mai mic de 3 mm) ;

— la copiii preșcolari, cu ocazia intrării în colectivități și tuturor copiilor în vîrstă de 3 ani din teritoriu ;

— la persoanele 0—24 ani din focarele de tuberculoză, în cadrul anchetei epidemiologice și la controlul periodic al contacților ;

— la persoanele (pînă la 24 de ani inclusiv), care se prezintă pentru angajare în muncă ;

— în cadrul unor anchete de stabilire a incidenței sau prevalenței infecției tuberculoase ;

— în cadrul examenelor de bilanț al stării de sănătate a copiilor preșcolari și școlari, cu ocazia admiterii în colectivități preșcolare, în anul al II-lea de liceu, și în cadrul acțiunilor de revaccinare BCG, în clasele II, VIII, și în anul IV de liceu.

Semnificațiile reacțiilor negative la tuberculină :

1 — anergie pozitivă (reală), care apare la persoane neinfectate sau la foști bolnavi în prezent vindecați și la persoane infectate în stadiul antealergic ;

2 — anergie negativă (falsă), care apare prin pierderea reactivității alergice a organismului (atît a alergiei cutanate, cît și a imunității), la persoane infectate cu forme grave sau terminale de tuberculoză (meningită tuberculoasă, granulie, forme terminale de ftizie), malnutriție severă, imunosupresoare ș.a. ;

3 — alergie infratuberculinică, care înseamnă pierderea exclusivă a alergiei cutanate, cu păstrarea capacității de apărare a organismului (persoane infectate cu bK, în situații cum sînt : rujeolă, tuse convulsivă, gripă, iradiere, boli icterigene ș.a.).

Testul cu BCG permite separarea anergiei negative de alergia infratuberculinică. Reacția pozitivă, în a 7-a zi după administrare intradermică a vaccinului BCG, traduce păstrarea reactivității alergice a organismului și capacității de apărare antibacilară, chiar dacă alergia cutanată la tuberculină este dispărută, semnificînd o stare de alergie infratuberculinică. În absența reacției pozitive la 2 u. PPD, infecția tuberculoasă poate fi evidențiată prin repetarea intradermoreacției cu 10 u./0,1 ml (se va efectua numai în unitățile cu paturi).

12.2. TUBERCULOZA PULMONARĂ

12.2.1. CLASIFICAREA FORMELOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

În prezent, în țara noastră, se utilizează o clasificare, care distinge următoarele forme de tuberculoză (Anastasatu, Bercea, Sibila), excluzînd formele extrarespiratorii de boală :

A. **Tuberculoza primară**

a) *Forma nemanifestă*

b) *Forme manifeste :*

1 — *Forme clinicoradiologice benigne* (complexul primar simplu, adenopatia traheobronșică, forme extensiv inflamatorii).

2 — *Forme clinicoradiologice grave sau maligne* (forme extensiv-cazeoase : pneumonia și bronhopneumonia cazeoasă ; forme diseminate limfohematogene).

B. **Tuberculoza secundară** (ftizia) :

1 — Tuberculoza în focare nodulare.

2 — Tuberculoza infiltrativă.

3 — Tuberculoza cazeoasă circumscrisă.

4 — Tuberculoza fibrocazeoasă cavitară.

5 — Tuberculoza fibroasă.

6 — Tuberculoza traheobronșică.

12.2.2. TUBERCULOZA PRIMARĂ

Tuberculoza primară (inițială) desemnează ansamblul manifestărilor, care însoțesc pătrunderea bacilului Koch într-un organism, pînă atunci indemn de infecția tuberculoasă.

Conceptul de *complex primar tuberculos pulmonar* a fost acreditat în urmă cu un secol, prin lucrările inițiale ale lui Parrot (1876), Hervouet (1877) și Küss (1898) și confirmate apoi de Koch (1884), Albrecht (1909), Ghon (1912) ș.a.

Prin examene anatomopatologice, la copii cu tuberculoză de primoinfecție, Parrot a demonstrat existența sistematică a unei leziuni pulmonare (leziune inițială, șancru de inoculare), concomitent cu afectarea gangliomediastinală. Ulterior, experimental, Koch a demonstrat că succesiunea leziunilor constă în apariția inițială la locul de inoculare a bK a unui șancru de inoculare, care pe cale limfatică (limfangită) determină ca eveniment secund tumefacția ganglionilor regionali. Observațiile ulterioare ale lui Küss și Ghon demonstrează că, în plămîn, șancrul de inoculare este urmat la scurtă vreme de adenopatie traheobronșică.

Pe baza acestor observații inițiale și a numeroase studii ulterioare, s-au stabilit următoarele *concluzii* :

— Infecția tuberculoasă se produce, în marea majoritate a cazurilor, pe cale aeriană, întrucît complexul primar tuberculos este cel mai frecvent situat în plămîn (90% din cazuri, după Huebschmann).

— Inoculul bacilar inițial este minim (cîțiva bacili sau cîteva zeci ; eventual, după Lange, chiar un singur bacil).

— Șancrul de inoculare situat în plămîn reprezintă leziunea inițială și prezența lui este constantă, primoinfecția tuberculoasă realizînd întotdeauna la nivelul porții de intrare o leziune inițială (legea Conheim).

— Adenopatia traheobronșică este secundară (cronologic și cauzal) afectului primar pulmonar. Ea este determinată de proliferarea bacilară de la nivelul leziunii inițiale (care are loc pînă în momentul stabilirii imunității), cu transmiterea infecției pe cale limfatică (limfangită) la ganglionii mediastinali aferenți teritoriului, în care se găsește afectul primar (legea adenopatiei similare Parrot).

— Cele 2 componente ale complexului primar, legate prin limfangită (șancrul de inoculare și adenopatia traheobronșică) constituie corespondentul anatomic cel mai caracteristic al tuberculozei primare (de primoinfecție) ; toate celelalte manifestări ale acestui stadiu reprezintă complicații (de vecinătate sau la distanță) ale acestor componente și în special ale adenopatiei, care sub acest aspect are o importanță covîrșitoare.

Într-adevăr, spre deosebire de afectul primar, care manifestă o netă tendință la vindecare prin scleroză și calcificare și a cărui evoluție rareori se complică (pneumonie cazeoasă, cavernă primară), adenopatia traheobronșică odată constituită „preia inițiativa“ complicațiilor, atît de vecinătate (compresie bronșică, tulburări de ventilație, fistulă gangliobronșică), cît și la distanță, prin diseminări limfohematogene imediate și tardive.

De altfel, ftiziogeneza însăși (tuberculoza secundară) are ca punct de plecare în cele mai multe cazuri, diseminările din regiunile apicale pulmonare, pornite de obicei tot din ganglioni (așa-numiții noduli Simon, Abricosov, Aschoff-Puhl, Malmros-Hedval).

Conceptul de *complex primar tuberculos,* ca bază anatomică a primoinfecției tuberculoase așa cum a fost el schițat în urmă cu un secol și cu completările aduse ulterior, își păstrează și astăzi întreaga valabilitate, deși s-au adus numeroase critici. Aceste *critici* pot fi sistematizate în felul următor :

— negarea rolului principal al căii de infecție aeriene ;

— negarea prezenței și obligativității șancrului de inoculare ;

— negarea succesiunii în timp a celor 2 componente ale complexului primar ;

— afirmarea unei bacilemii inițiale, a unei faze de diseminare inițială limfohematogenă, urmată de constituirea elementelor complexului primar pulmonar.

12.2.2.1. FORMA NEMANIFESTĂ

Aceasta se definește exclusiv biologic : *intradermoreacția la tuberculină este pozitivă.* Manifestările clinice și radiologice sînt absente.

Forma nemanifestă, reprezentînd *infecții bacilare inaparente* (nu au expresie clinico-radiologică de boală propriu-zisă), survine frecvent la vîrsta „refractară“ și traduce un teren puțin receptiv la îmbolnăvire.

Este cea mai frecventă formă de primoinfecție, reprezentînd între 70 și 90—96% din contingentul anual de noi infectați.

Frecvența mare a acestei forme este apanajul oricărei endemii tuberculoase în declin și rezultă din creșterea rezistenței naturale, imunizarea sistematică, diminuarea surselor de infecție, îmbunătățirea condițiilor sociale și economice și depistare precoce, alături de toate celelalte mijloace de prevenire și de combatere a tuberculozei. Principala dificultate de diagnostic în aceste forme (exceptînd surprinderea virajului tuberculinic) o constituie vaccinarea BCG, responsabilă de numeroase reacții cutanate pozitive la persoane indemne de infecție cu bK virulenți. Reacțiile net pozitive nu pot fi însă date decît de vaccinarea recentă. Vaccinările vechi dau de obicei reacții negative, cu diametre de 5—9 mm. De aici, rezultă importanța considerării datelor anamnestice (imunizare activă) și a controlului cicatricei vaccinale în afirmarea diagnosticului. O altă posibilitate de eroare o constituie rarele infecții cu micobacterii atipice (aprox. 8% din examenele bacteriologice pentru țara noastră, după Anastasatu). Intradermoreacțiile la PPD pot fi slab pozitive, dar de cele mai multe ori nu depășesc în aceste cazuri limita de 9 mm.

Rezultă deci că principalul argument al diagnosticului, care în aceste forme nemanifeste este alergia cutanată la PPD, trebuie coroborat cu datele anamnestice (noțiune de contact tuberculos, vaccinare BCG), încercîndu-se în toate cazurile să se obțină izolarea de bK (prelevări repetate din lichidul gastric pe nemîncate, aspirat bronşic, spută). Izolarea bK (rar posibilă) va exclude însă o formă nemanifestă de tuberculoză pulmonară primară (este vorba în acest caz de o formă manifestă).

Examenul clinic şi radiologic al acestor copii trebuie să fie sistematic, întrucît uneori o astfel de formă, etichetată iniţial ca nemanifestă, poate deveni (după o investigare atentă) o formă manifestă clinic şi radiologic. Mai mult, faptul că o tuberculoză primară este realmente nemanifestă, la un moment dat, nu oferă nici o garanţie că ea va rămîne ca atare în viitor. Aceasta obligă la urmărire repetată (clinic şi radiologic), timp de 1—2 ani şi la chimioprofilaxie.

În sfîrşit, chiar confirmată ca nemanifestă şi rămasă ca atare, o tuberculoză primară poate determina diseminări în alte organe.

Concluzia care se impune este că tocmai această formă, lipsită de expresie clinică şi radiologică, poate genera cele mai serioase greşeli de atitudine terapeutică, în absenţa unor investigaţii şi urmăriri sistematice. Cu toată benignitatea lor, această formă impune o terapeutică activă la copil şi adolescent, mai ales cînd aceştia provin din focare tuberculoase sau cînd virajul tuberculinic recent este cunoscut.

Copiii cu primoinfecţie nemanifestă (complex primar ocult) vor face *chimioprofilaxie cu izoniazidă* (20 mg/kilocorp, 2/7, timp de 6 luni), iar în cazul cînd există condiţii speciale (focar intens contaminator, boli anergizante, malnutriţie, copii 0—1 an), se pot asocia 2 tuberculostatice, din care unul va fi izoniazida. De obicei, se administrează *etambutol* (40 mg/kilocorp), în asociere cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), aplicate strict supravegheat şi intermitent 2/7. Chimioprofilaxia cu tuberculostatice asociate este obligatorie, în cazul unui viraj tuberculinic recent. Responsabilitatea acţiunii de chimioprofilaxie revine cabinetelor de ftiziologie teritoriale.

12.2.2.2. FORME CU MANIFESTĂRI CLINICE EXTRAPULMONARE (generale, nespecifice)

Aceste manifestări însoţesc numai 10—15% din cazurile de tuberculoză primară. Sub acest aspect, se descriu următoarele forme :

1 **Forme latente.** Acestea reprezintă majoritatea cazurilor şi se definesc prin *absenţa manifestărilor clinice generale şi pulmonare*. Diagnosticul are, de cele mai multe ori, ca punct de plecare o *reacţie pozitivă la tuberculină*, făcută fie întîmplător, fie ca urmare a provenienţei copilului din mediu bacilar cunoscut. Examenul clinic general şi examenul fizic al aparatului respirator sînt negative. *Examenul radiologic* arată, însă, *adenopatie traheobronşică*, eventual extensivă (formă tumorală) şi, mai rar, un complex primar.

2 **Forme cu febră de invazie** (*febră iniţială, tifobaciloza Landouzy*). *Febra de invazie* rămîne cea mai frecventă manifestare extrarespiratorie din cursul tuberculozei primare (pînă la 1/3 din cazuri). Febra creşte progresiv şi, în decurs de cîteva zile, atinge valori de 39—40°, persistînd ca atare, cu oscilaţii de 1—2°, timp de 2—4 săptămîni.

Examenul clinic este cel mai des *negativ* sau decelează o moderată splenomegalie. Caracterul curbei febrile, similare întrucîtva febrei ciclice din febra tifoidă, alături de splenomegalie, poate crea probleme de diagnostic diferențial cu febra tifoidă. Febra însă are oscilații mai mari, starea tifică lipsește, lipsesc petele lenticulare, ca și manifestările digestive, iar reacția Widal, ca și hemoculturile infirmă o febră tifoidă. În orice caz, în prezența unei astfel de febre prelungite, pe lîngă febra tifoidă, infecții urinare, otomastoidite etc. medicul va trebui să se gîndească întotdeauna și la posibilitatea unei primoinfecții tuberculoase.

3 **Forme cu vasculite alergice** (*eritem nodos, keratoconjunctivită flictenulară, purpură reumatoidă, manifestări articulare* etc.) :

— *Eritemul nodos* este, în acest cadru, cel mai evocator, deși etiologia poate fi diferită. Frecvența lui, în cursul tuberculozei primare, nu depășește 2—4% din cazuri. Apariția elementelor eruptive este deseori precedată de febră, curbatură, artralgii. Elementele propriu-zise sînt nodulii dermici, situați pe fețele de extensie ale membrelor, cel mai des pe fața anterointernă a tibiei, mai rar pe fața posterioară a antebrațului, frunte, rădăcina nasului, lobulul urechii etc. Uneori, coexistă o erupție abdominală maculoeritematoasă (R. Debré : „rozeolă tuberculoasă"). Nodulii dermici au formă ovoidală, cu diametrul de 1—2 cm, sînt dureroși la palpare, iar tegumentele supraiacente — inițial roșii — capătă în evoluție o tentă violacee și apoi gălbuie, justificînd astfel termenul de „dermatită contuziformă". Erupția dispare în 2—3 săptămîni, fiind rareori urmată de un al 2-lea sau al 3-lea puseu, la 8—10 zile distanță de primul. Pe toată durata erupției, febra persistă și uneori timp de cîteva zile ulterior. Se admite că prognosticul formelor de primoinfecție tuberculoasă, este mai sever, dacă la debut au prezentat eritem nodos. Tratamentul antituberculos singur nu influențează evoluția eritemului nodos. Dimpotrivă, corticoterapia asociată face să scadă febra și determină dispariția rapidă a erupției. Întreruperea prea rapidă a corticoterapiei determină însă un *rebound* imediat (febră, erupție).

— *Keratoconjunctivita flictenulară* poate fi prezentă în 1—2% din cazurile de primoinfecție tuberculoasă. Debutul este insidios și se însoțește de un număr de manifestări generale, care cel mai des trec neobservate (alterarea stării generale, astenie, anorexie, staționare în greutate, transpirații nocturne). Ceea ce aduce copilul la medic este cel mai des, lăcrimarea și fotofobia. Examenul obiectiv evidențiază, la nivelul limbului sclerocornean, 1—2 flictene de mici dimensiuni, în vecinătatea cărora conjunctiva bulbară este intens congestionată.

— *Manifestările articulare,* descrise de Glanzmann, ca putînd mima un reumatism articular acut, *erupțiile* (tip purpură reumatoidă sau tip eritem multiform etc.) se înscriu în același cadru al vasculitelor alergice.

4 **Forme cu tablou clinic de „intoxicație bacilară"** (Burnand). În aceste forme de debut (aprox. 5% din cazuri), tabloul clinic este extrem de nespecific (subfebrilitate, inapetență, deficit ponderal, astenie), cu tendință evolutivă trenantă și aparent neexplicate. Intradermoreacția și examenul radiologic pulmonar asigură diagnosticul.

12.2.2.3. FORME CU MANIFESTĂRI CLINICE ŞI RADIOLOGICE PULMONARE

Forme benigne de tuberculoză primară :

1 — *Complexul primar simplu* şi *adenopatia traheobronşică*

2 — *Forme extensive necomplicate*

3 — *Forme complicate* (cu sindrom de compresie mediastinală, cu fistulă gangliobronşică, cu complicaţii extensiv-inflamatorii).

Forme grave de tuberculoză primară :

1 — *Forme extensiv-cazeoase* (cazeomul şi caverna primară ; pneumonia şi bronhopneumonia cazeoasă).

2 — *Forme cu diseminări limfohematogene* (miliara tuberculoasă, granulia) : forme generalizate şi forme localizate.

12.2.2.3.1. COMPLEXUL PRIMAR SIMPLU ŞI ADENOPATIA TRAHEOBRONŞICĂ

Complexul primar nu diferă de adenopatia traheobronşică decît prin posibilitatea punerii în evidenţă a afectului primar, motive pentru care vor fi descrise împreună. Aceasta nu înseamnă că, în prezenţa unei adenopatii traheobronşice tuberculoase izolate, nu a existat sau nu există un afect primar pulmonar, ci doar că acesta nu poate fi pus în evidenţă radiologic sau chiar anatomic. Ambele forme mai sînt cunoscute sub numele de *primoinfecţie tuberculoasă manifestă simplă*.

Caracteristica acestor forme o constituie lipsa tendinţei de constituire a unor leziuni extensive, inflamatorii şi cazeificante, legate de un anumit grad de rezistenţă la infecţie a organismului. Adenopatia traheobronşică este elementul comun al celor două forme şi reprezintă criteriul care distinge primoinfecţia de formele secundare de tuberculoză (ftizia), în care adenopatia lipseşte (cu rare excepţii).

Afectul primar *(leziunea iniţială, şancrul de inoculare). Anatomic,* leziunea deplin constituită este formată dintr-o zonă centrală de necroză de cazeifucare, înconjurată de o coroană de foliculi tuberculoşi (vezi *12.1.3*), cu o minimă reacţie inflamatorie nespecifică în jur (în aceste forme „simple“) şi cu prezenţa unei reacţii fibroase periferice, cu manifestă tendinţă de închistare a leziunii. Afectul primar este de obicei unic (în 92% din cazuri) (fig. *12.1*) şi foarte rar multiplu (fig. *12.2.*).

Dimensiunile leziunii iniţiale sînt de obicei mici, de ordinul a cîţiva milimetri, rar peste 1 cm, ceea ce explică în parte dificultăţile de evidenţiere radiologică sau anatomică. Sediul cel mai frecvent este în plămînul drept (57,3% cazuri într-o statistică de peste 4 000 de cazuri), legat de capacitatea funcţională superioară a plămînului drept şi de caracteristicile anatomice ale arborelui bronşic (calibru, unghiuri de ramificare).

Şancrul de inoculare este cel mai des situat în lobii superiori, contrar unei opinii mai vechi (Küss, Ribadeau-Dumas, Rist, Hutinel etc.), fapt încă incomplet explicat (particulele infectante de dimensiuni foarte mici nu se supun legii gravitaţiei). Şancrul de inoculare are cel mai des situaţie periferică, la nivel subpleural, determinînd frecvent o minimă reacţie congestivă şi fibrinoasă la nivelul pleurei viscerale, de obicei fără exsudat. Forma este rotund-ovalară. Se descrie o imagine „în pişcot“ sau „în halteră“, realizată de aspectul bipolar al şancrului de inoculare şi al adenopatiei corespondente (fig. *12.3.*), legate prin limfangită, leziunea iniţială apărînd în incidenţele radiografice antero-posterioare „placată pe ganglion“ (Armand Delille). În realitate, în incidenţe de profil, cele două imagini pot fi bine disociate, leziunea iniţială avînd o situaţie net anterioară sau posterioară. Şancrul de inoculare poate fi evidenţiat *radiologic* într-un procent de 10—40% din cazuri, fapt explicat de dimensiunile mici, situaţia periferică şi posibilitatea de a fi mascat de diafragm, cord, hil etc. Cu totul rar, se constată un şancru gigant de 3—5 cm, cu aspect muriform, situat de obicei în lobul superior stîng (fig. *12.4.*).

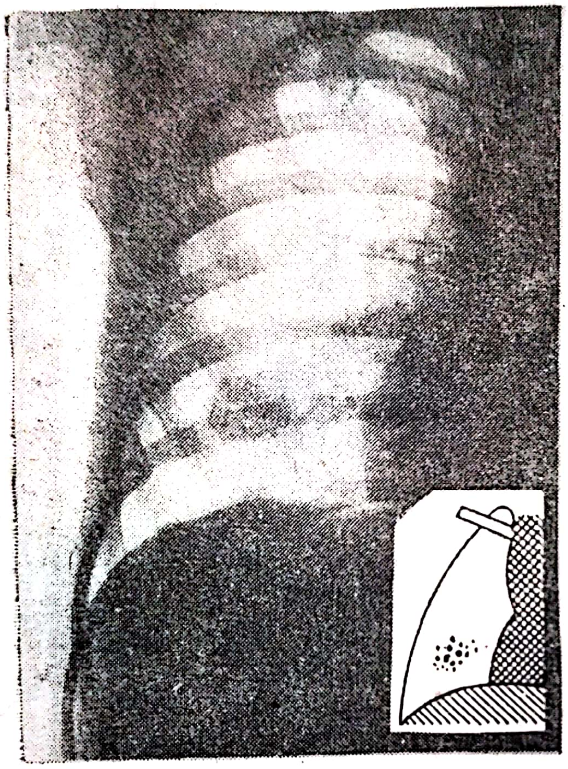


Fig. 12.1. — *Şancru de inoculare (Gohn gigant) muriform* (colecţia I. N. Balaban).

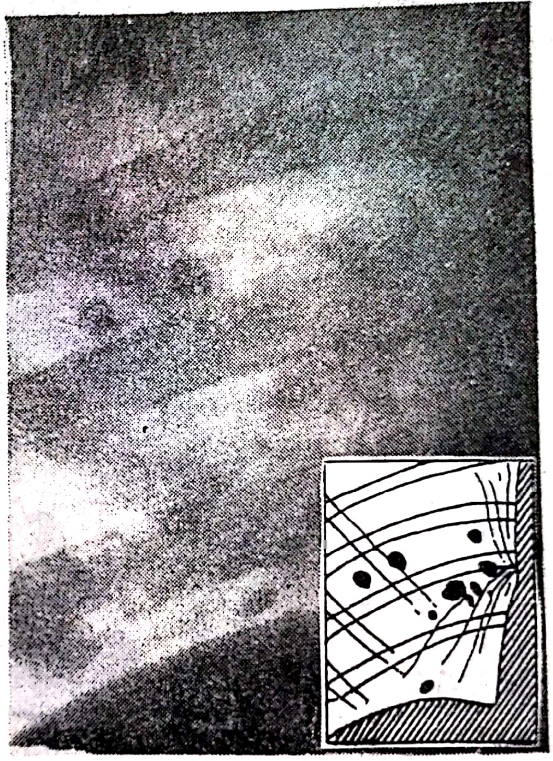


Fig. 12.2. — *Şancru de inoculare multiplu calcificat* (colecţia I. N. Balaban).

În formele simple de primoinfecţie, în absenţa tratamentului sau în condiţiile instituirii tardive, imaginea leziunii iniţiale se modifică lent în decurs de 9—12 luni sau peste (pînă la 2 ani), densificîndu-se progresiv, pînă la calcifiere totală (de obicei tardivă), mai rar diminuînd de volum, pînă la dispariţie (leziunea se poate elimina în final ca bronholit). Cu tratament precoce, leziunea iniţială diminuă de volum şi dispare de obicei într-un interval de 4 luni. Spre deosebire de adenopatia traheobronşică, şancrul de inoculare are în cele mai multe cazuri o netă tendinţă de vindecare, chiar în absenţa tratamentului. Rarele cazuri în care se constituie infiltraţii perifocale, extinderea cazeificării sau chiar caverna primară fac apanajul formelor complicate de primoinfecție. Leziunile reziduale, consecutive vindecării afectului primar constituie numai excepțional focare bacilare capabile de

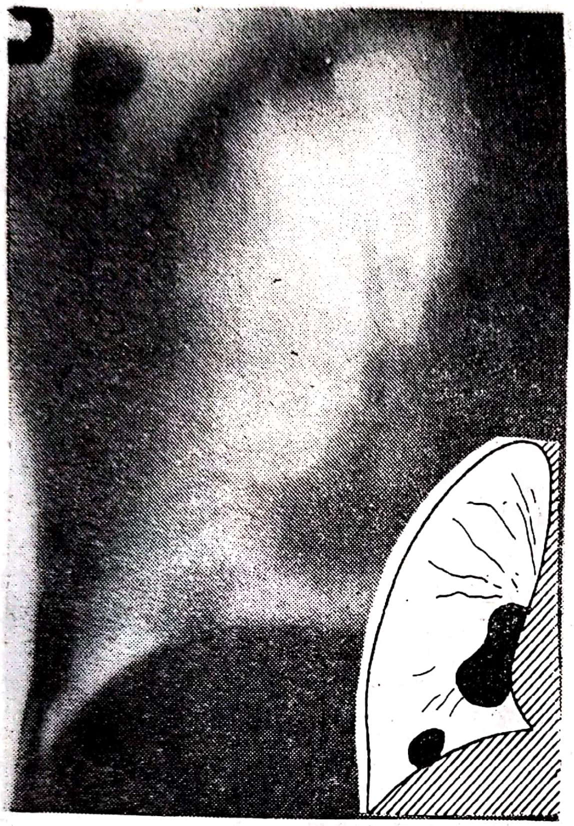


Fig. 12.3. — Aspect bipolar al șancrului de inoculare și adenopatiei corespondente (colecția I. N Balaban).

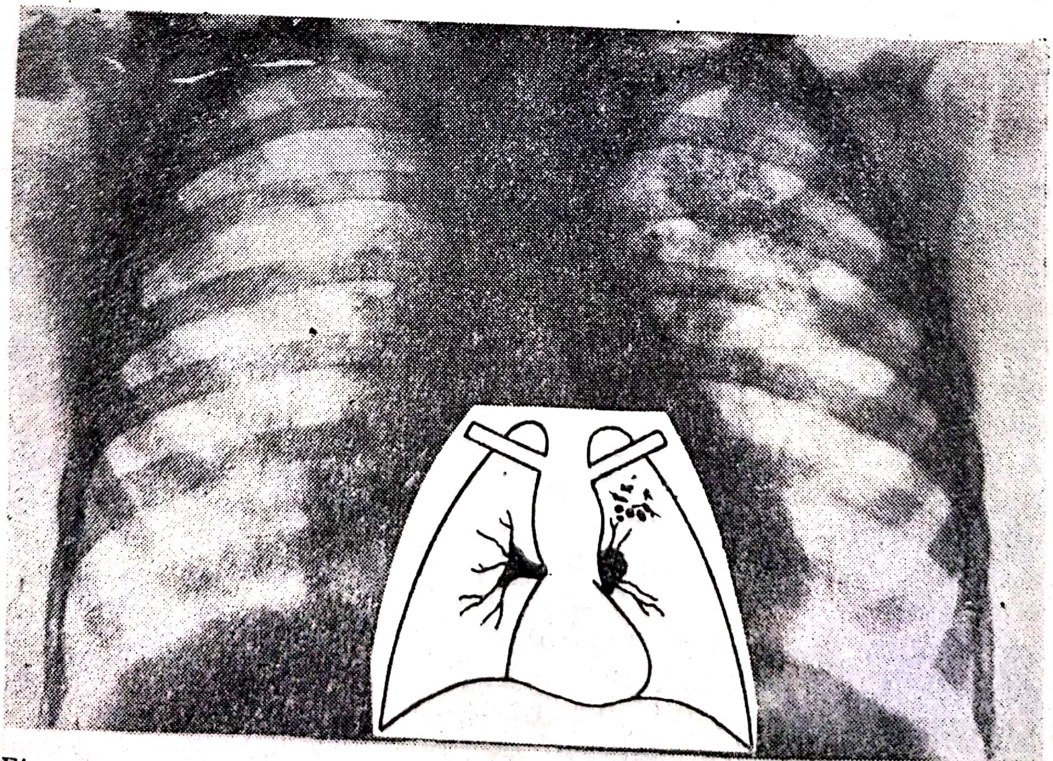


Fig. 12.4. — Șancru de inoculare gigant muriform (colecția I. N. Balaban).

reactivare ulterioară. Leziunea fiind minimă, şancrul de inoculare constituie o entitate anatomică şi radiologică, fără expresie clinică proprie. Prezenţa unor manifestări fizice pulmonare face improbabilă originea lor tuberculoasă.

Adenopatia traheobronşică. Aceasta evoluează izolat pînă la 60% din cazuri, rareori asociindu-se cu afect primar vizibil radiologic, constituind complexul primar propriu-zis. Adenopatia este leziunea cea mai importantă, de care depind aproape toate complicaţiile locale sau la distanţă, imediate sau tardive ale primoinfecţiei (fig. *12.5.*). Fac excepţie formele simple de primoinfecţie, care prin definiţie nu prezintă complicaţii de vecinătate, decelabile clinic şi radiologic. Complicaţiile la distanţă nu sînt totuşi excluse, iar studiile bronhoscopice sistematice dau în aceste forme o frecvenţă a fistulizării gangliobronşice de 20% din cazuri. Adenopatia nu are o expresie clinică proprie, ci radiologică şi anatomică. Examenul bronhoscopic poate evidenţia indirect adenopatia, prin prezenţa într-un număr de cazuri a unor semne de compresie bronşică.

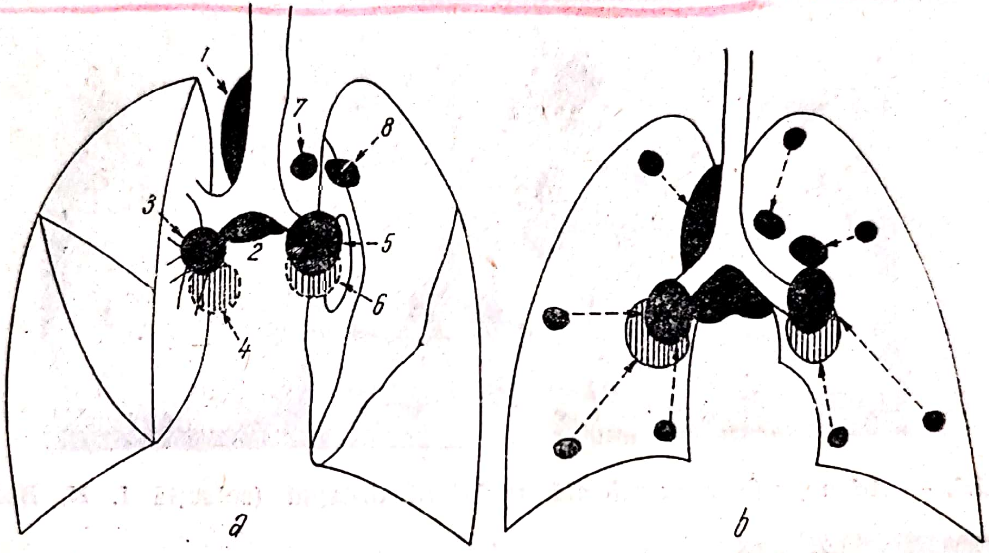


Fig. 12.5. — Schema ganglionilor traheobronşici :

a — schema după Engel ; *b* — ganglionii traheobronşici cu zonele pulmonare aferente fiecăruia ; *1* — paratraheal ; *2* — al bifurcaţiei ; *3* — hilar anterior drept ; *4* — hilar posterior drept ; *5* — hilar anterior stîng ; *6* — hilar posterior stîng ; *7, 8* — aortici.

Examenul radiologic (fig. *12.6.*) evidenţiază adenopatia unilaterală în formele simple. Tumefacţia poate interesa un singur ganglion; în acest caz, opacitatea este rotund-ovalară, situată hilar (fig. *12.7.*) supra- sau subhilar sau laterotraheal, avînd limita externă convexă. Cînd mai mulţi ganglioni sînt tumefiaţi, opacitatea este mai întinsă în sens vertical paramediastinal, realizînd un contur extern policiclic unilateral. Radiografia standard în incidenţă antero-posterioară nu reuşeşte uneori să evidenţieze adenopatia sau pune în evidenţă semne indirecte (lărgire mediastinală, hilară) ; radiografia şi mai ales tomografia de profil sînt superioare, din acest punct de vedere.

Anatomic, leziunile ganglionare sînt identice celor de la nivelul afectului primar. Infiltraţiile perifocale (periganglionare) (fig. *12.8.*, *12.9., 12.10., 12.11., 12.12.)*, fistula gangliobronşică, eventual cu cavernă ganglionară şi opacităţile segmentare consecutive, ca şi emfizemul localizat prin compresie bronşică şi diseminările limfohematogene, sînt apanajul formelor complicate.

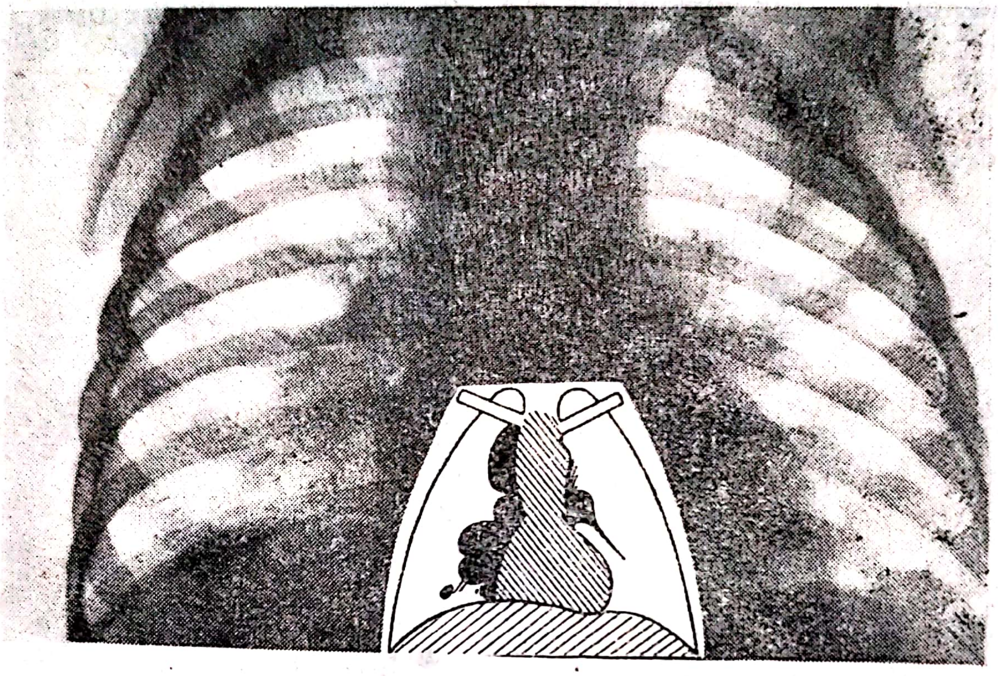


Fig. 12.6. — Adenopatie paratraheală şi hilară dreaptă (colecţia I. N. Balaban).

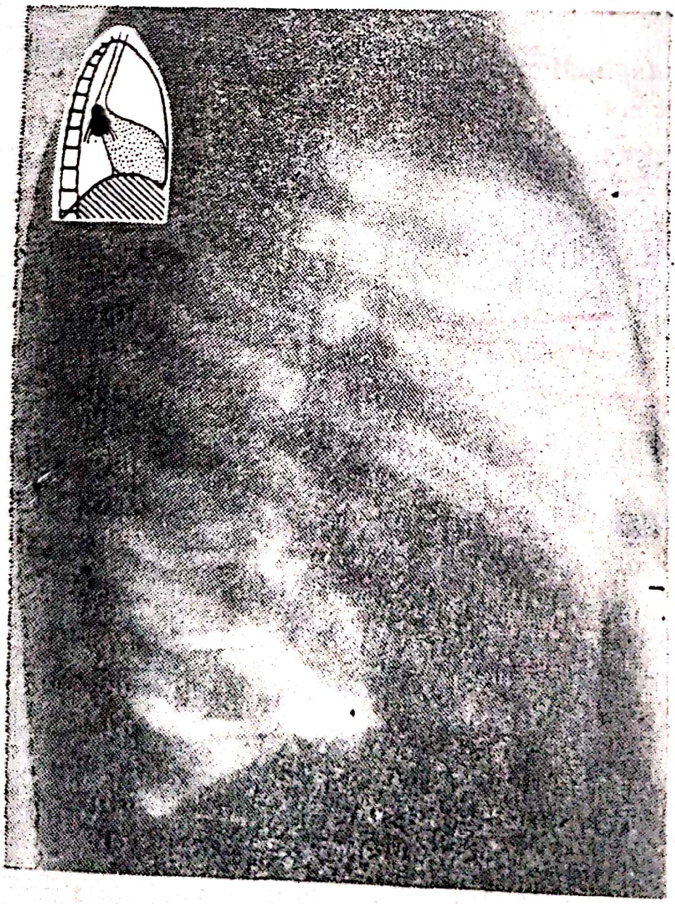


Fig. 12.7. — Adenopatie traheobronşică (imagine de profil) (colecţia I. N. Balaban).

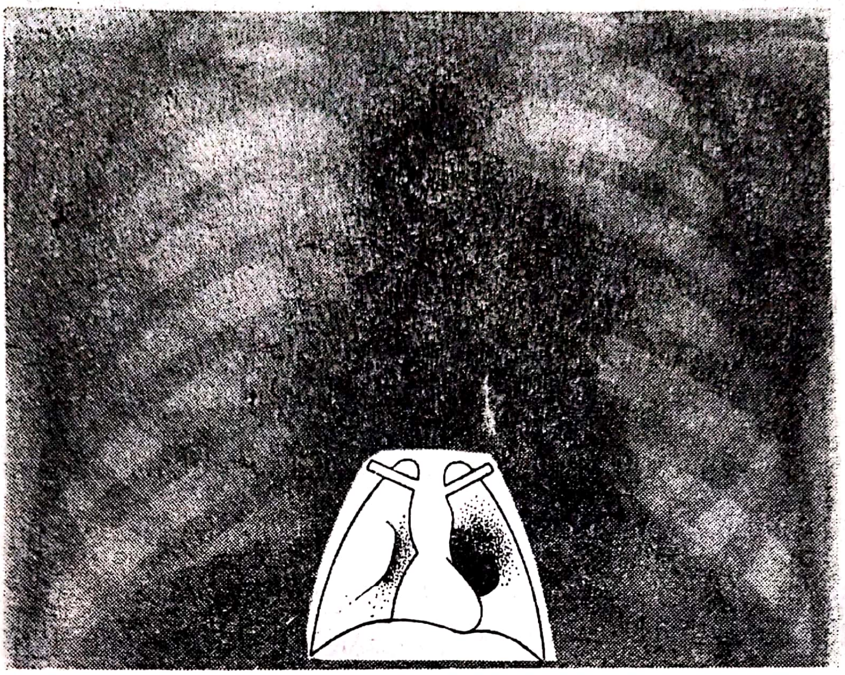


Fig. 12.8. — *Adenopatie hilară stîngă cu inflamaţie perifocală* (colecţia I. N. Balaban).

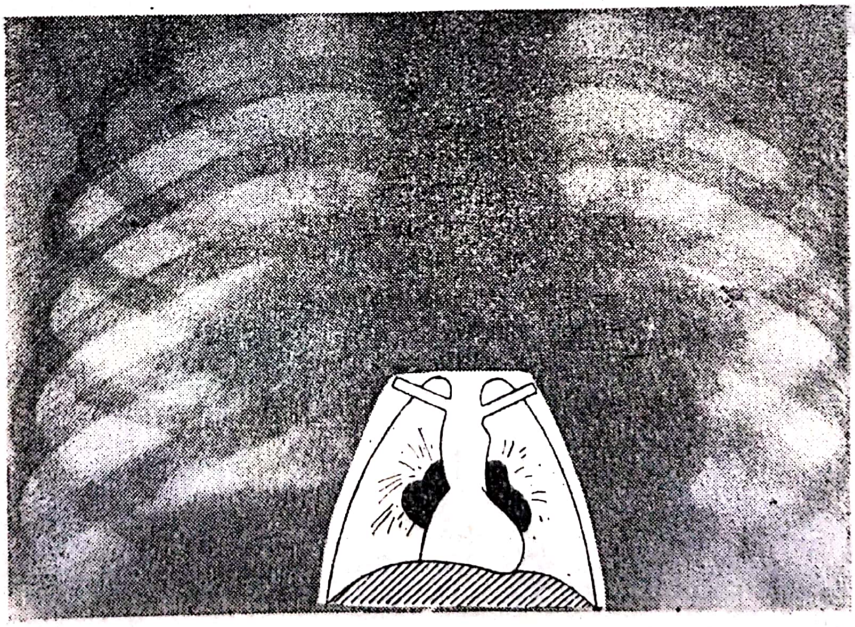


Fig. 12.9. — *Adenopatie hilară bilaterală cu reacţie perifocală* (mai importantă în dreapta) (colecţia I N. Balaban).

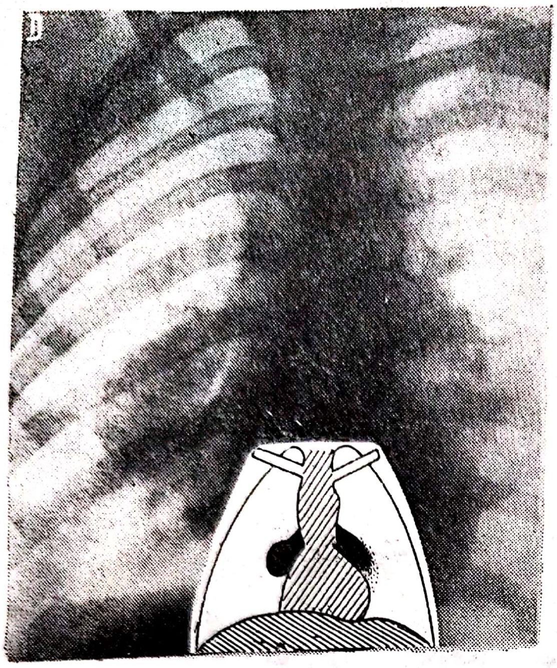


Fig. 12.10. — Acelaşi caz din fig. 12.9. în proiecţie oblică (colecţia I. N. Balaban).

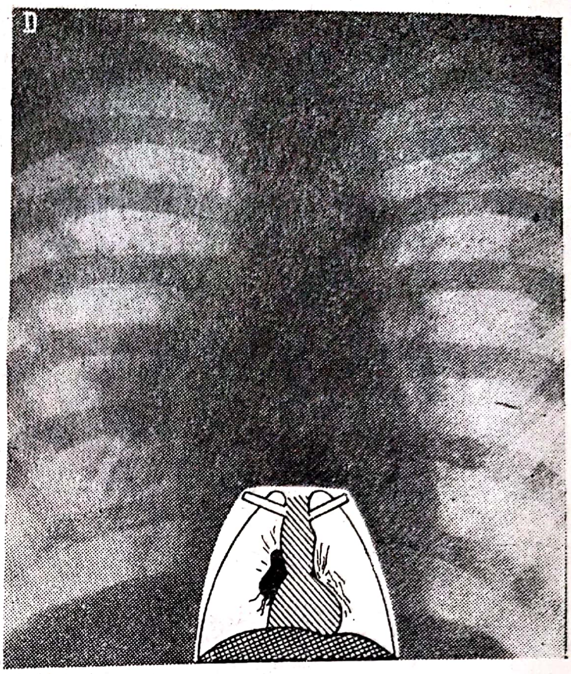


Fig. 12.11. — Adenopatie hilară dreaptă, formă tumorală (colecţia I. N. Balaban).

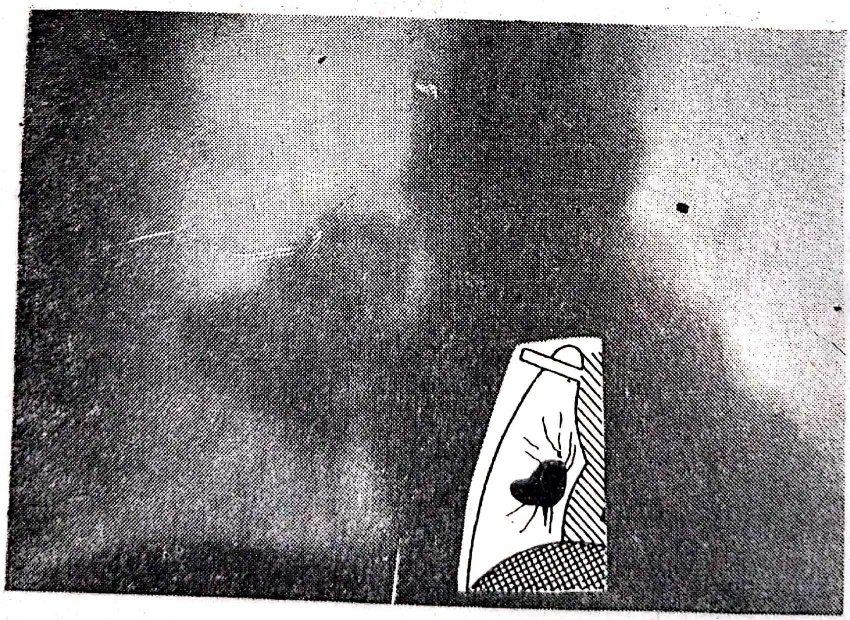


Fig. 12.12. — Adenopatie hilară dreaptă, formă tumorală (imagine tomografică) (colecţia I. N. Balaban).

Urmărirea radiologică evolutivă a adenopatiei traheobronșice (chiar în formele simple, necomplicate) permite uneori să se constate extensia din aproape în aproape a afectării, cu apariția de noi opacități ganglionare. Extensia respectă (cu unele excepții) sensul circulației limfatice. Astfel, ganglionii din dreapta drenează de jos în sus spre grupul paratraheal drept. Ganglionii din stînga drenează spre grupul retromediastinal și paratraheal. Ganglionii subbronșici stîngi drenează în grupul laterotraheal stîng. Acest fenomen de expansiune a prinderii ganglionare poate fi urmărit uneori timp îndelungat, chiar sub tratament (uneori chiar după 9—12 luni de evoluție), putînd realiza trecerea spre forme extensiv inflamatorii. În cele mai multe cazuri, opacitățile ganglionare diminuă lent de volum, devin mai dense, fiind uneori mai bine vizibile după 1 an de evoluție decît la debut și în cele din urmă se calcifică (1 pînă la 2 ani).

Durata evoluției sub tratament este mai scurtă. Chiar în formele aparent vindecate, însă, pot persista focare bacilare ganglionare închise, capabile de redeșteptare evolutivă tardivă. Diagnosticul în toate aceste forme este radiologic, biologic (IDR la 2 u./0,1 ml PPD pozitivă) și bacteriologic (izolarea bK), luînd în considerare datele de anamneză (vaccinarea BCG, contact tuberculos).

Tratamentul formelor benigne de tuberculoză primară fără complicații constă în: *izoniazidă* (20 ml/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7 timp de 6 luni, urmat de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7 încă 3 luni.

9e

12.2.2.3.2. FORME EXTENSIVE NECOMPLICATE

Ceea ce definește aceste forme este bilateralitatea și *caracterul extensiv al adenopatiilor*. Caracterul extensiv al tumefacției ganglionare este mărturia unei rezistențe mai scăzute a organismului la infecție, în comparație cu formele simple, motiv pentru care sînt și mai frecvent întîlnite la vîrstele mici, de maximă receptivitate (sugar și primii 3 ani de viață).

Și în acest caz, ca și în formele simple ale primoinfecției, se descriu adenopatii izolate sau însoțind un șancru primar vizibil, constituind în acest din urmă caz un complex primar. Adenopatiile sînt masive, bilaterale, cuprind și ganglionii interbronșici, realizînd veritabile mediastinite tuberculoase (Gerbeaux).

Sub aspect clinic, ca și în formele simple, nu se constată semne funcționale respiratorii sau modificări ale examenului fizic pulmonar. Prezența unor semne de compresiune mediastinală, de fistulizare, ca și prezența de opacități segmentare, situează cazul în cadrul formelor extensive complicate.

Examenul bronhoscopic este mai greu de realizat cu cît vîrsta este mai mică, în special la sugar, la care în mod electiv în cursul primoinfecției se constituie adenopatii extensive pseudotumorale. Chiar în absența unor semne evidente clinic de compresiune bronșică, bronhoscopia poate evidenția indirect tumefacția ganglionară, prin modificarea unghiului de ramificare bronșică, diminuarea localizată a

Urmărirea radiologică evolutivă a adenopatiei traheobronșice (chiar în formele simple, necomplicate) permite uneori să se constate extensia din aproape în aproape a afectării, cu apariția de noi opacități ganglionare. Extensia respectă (cu unele excepții) sensul circulației limfatice. Astfel, ganglionii din dreapta drenează de jos în sus spre grupul paratraheal drept. Ganglionii din stînga drenează spre grupul retromediastinal și paratraheal. Ganglionii subbronșici stîngi drenează în grupul laterotraheal stîng. Acest fenomen de expansiune a prinderii ganglionare poate fi urmărit uneori timp îndelungat, chiar sub tratament (uneori chiar după 9—12 luni de evoluție), putînd realiza trecerea spre forme extensiv inflamatorii. În cele mai multe cazuri, opacitățile ganglionare diminuă lent de volum, devin mai dense, fiind uneori mai bine vizibile după 1 an de evoluție decît la debut și în cele din urmă se calcifică (1 pînă la 2 ani).

Durata evoluției sub tratament este mai scurtă. Chiar în formele aparent vindecate, însă, pot persista focare bacilare ganglionare închise, capabile de redeșteptare evolutivă tardivă. Diagnosticul în toate aceste forme este radiologic, biologic (IDR la 2 u./0,1 ml PPD pozitivă) și bacteriologic (izolarea bK), luînd în considerare datele de anamneză (vaccinarea BCG, contact tuberculos).

Tratamentul formelor benigne de tuberculoză primară fără complicații constă în : *izoniazidă* (20 ml/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7 timp de 6 luni, urmat de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7 încă 3 luni.

9e

12.2.2.3.2. FORME EXTENSIVE NECOMPLICATE

Ceea ce definește aceste forme este bilateralitatea și *caracterul extensiv al adenopatiilor*. Caracterul extensiv al tumefacției ganglionare este mărturia unei rezistențe mai scăzute a organismului la infecție, în comparație cu formele simple, motiv pentru care sînt și mai frecvent întîlnite la vîrstele mici, de maximă receptivitate (sugar și primii 3 ani de viață).

Și în acest caz, ca și în formele simple ale primoinfecției, se descriu adenopatii izolate sau însoțind un șancru primar vizibil, constituind în acest din urmă caz un complex primar. Adenopatiile sînt masive, bilaterale, cuprind și ganglionii interbronșici, realizînd veritabile mediastinite tuberculoase (Gerbeaux).

Sub aspect clinic, ca și în formele simple, nu se constată semne funcționale respiratorii sau modificări ale examenului fizic pulmonar. Prezența unor semne de compresiune mediastinală, de fistulizare, ca și prezența de opacități segmentare, situează cazul în cadrul formelor extensive complicate.

Examenul bronhoscopic este mai greu de realizat cu cît vîrsta este mai mică, în special la sugar, la care în mod electiv în cursul primoinfecției se constituie adenopatii extensive pseudotumorale. Chiar în absența unor semne evidente clinic de compresiune bronșică, bronhoscopia poate evidenția indirect tumefacția ganglionară, prin modificarea unghiului de ramificare bronșică, diminuarea localizată a calibrului bronșic, prin compresiune extrinsecă, eventual congestie și edem al mucoasei bronșice de vecinătate, iar prelevările pot evidenția prezența bK (fistulizare minimă, inaparentă).

Imaginea radiologică a adenopatiei în sine nu are nimic particular față de formele simple, exceptînd bilateralitatea și masivitatea tumefacției ganglionare (caracter pseudotumoral) (fig. *12.13.*).

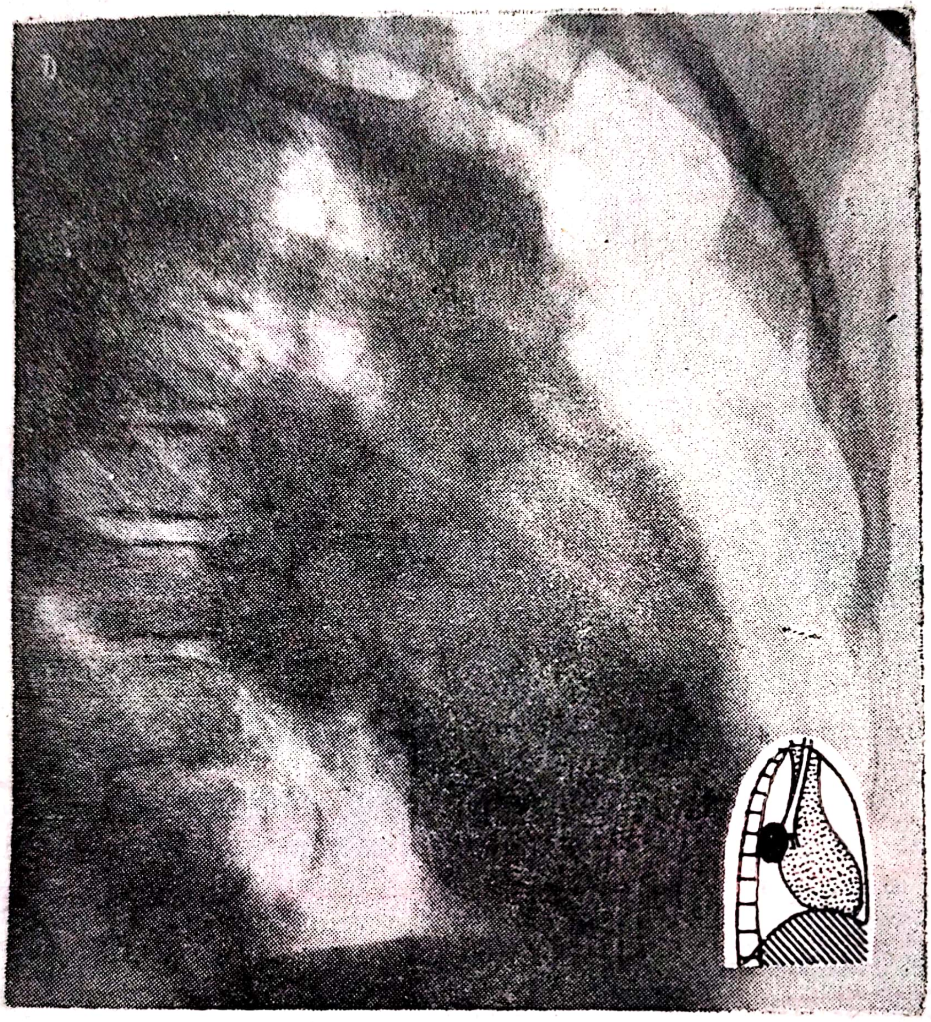


Fig. 12.13. — Adenopatie traheobronșică, formă tumorală (colecția I. N. Balaban).

Toate aceste forme extensive, pseudotumorale, implică o foarte atentă *urmărire radiologică și bronhologică,* dat fiind riscul de perforație gangliobronșică (fistulizare). Se descrie o formă particulară evoluînd în special la sugar, *forma pseudotumorală cu ganglion paratraheal drept voluminos,* care implică un risc deosebit de perforare în trahee, antrenînd moarte rapidă prin inundație traheobronșică cu cazeum. Singurul mod de a preîntîmpina un astfel de accident îl constituie intervenția sub bronhoscop, cu incizia și aspirarea conținutului ganglionar cazeos.

Tratamentul formelor extensive necomplicate din cadrul formelor benigne de tuberculoză primară, este similar cu al tuturor formelor benigne necomplicate (vezi *12.2.2.3.1.*).

12.2.2.3.3. FORME COMPLICATE CU SINDROM DE COMPRESIUNE MEDIASTINALĂ

Aceste forme extensive sînt similare cu formele anterioare, în care volumul mare al tumefacției ganglionare realizează un sindrom de compresiune mediastinală.

Compresiunea arborelui bronșic determină tuse iritativă, dispnee, uneori *wheezing*. Examenul fizic pulmonar decelează rareori semne direct dependente de prezența unei adenopatii voluminoase (matitate paravertebrală) și mult mai frecvent poate evidenția semnele unor tulburări localizate de ventilație (emfizem, atelectază), pe care le confirmă examenul radiologic.

Examenul bronhoscopic evidențiază compresiunea bronșică și, chiar în absența unei perforații vizibile, permite uneori evidențierea bK, prin prelevare directă.

1 *Compresiunea venei cave superioare*, situație rar întîlnită, se traduce prin cianoză și eventual edem la nivelul capului, gîtului și regiunii superioare toracice, cu aspect „în pelerină“. Jugularele turgescente sînt mai greu vizibile, în caz de edem marcat.

2 *Compresiunea nervului recurent* (voce bitonală) sau *nervului frenic* (dureri la baza unui hemitorace, cu iradiere în umăr, ascensionarea radiologic vizibilă a unui hemidiafragm, cu excursii paradoxale respiratorii și balans mediastinal) constituie eventualități rare.

3 La fel de rară este și *compresiunea esofagiană*, tradusă prin disfagie și imagine evocatoare la pasajul baritat.

12.2.2.3.4. FORME COMPLICATE CU FISTULĂ GANGLIOBRONȘICĂ

Fistula gangliobronșică este cea mai frecventă complicație în cursul primoinfecției tuberculoase. Studiile bronhoscopice sistematice dau o frecvență de 20—60% din toate cazurile de primoinfecție. În condensările sistematizate benigne, necazeificante, proporția de fistule vizibile bronhoscopic depășește 50—60% din cazuri.

Morfopatologic, este o progresiune a necrozei de cazeificare ganglionare, care se extinde spre capsula ganglionară, cu constituirea unei soluții de continuitate în bronhia cea mai apropiată sau în trahee, de care ganglionul este solidarizat printr-un proces de periadenită. Uneori, mai mulți ganglioni, solidarizați într-un bloc adeziv, suferă o ramolire centrală (necroză de cazeificare), dînd naștere în cele din urmă unui traiect fistulos cu multe sinuozități, care se deschide mai frecvent sub bifurcația traheii. Cele mai multe fistule realizează minime soluții de continuitate (fistulele mari sînt mai rare). Fistulizarea se produce cel mai des în primele 3—6 luni de evoluție a primoinfecției. Fistulizările tardive (9—12 luni) sînt rare.

① *Clinic*, cele mai multe fistule gangliobronșice trec neobservate. Numai căutarea sistematică a bK în lichidul gastric (sugar, copil mic) sau în spută permite să se presupună producerea unei fistule. Singurul element de certitudine este examenul bronhoscopic. Alteori, producerea fistulizării poate fi bănuită clinic, dacă primoinfecția era anterior cunoscută, fiind tradusă de o stare febrilă aparent neexplicată, stagnare ponderală, tuse frecventă (la copilul mai mare expectorație purulentă, cu filamente de sînge), eventual dispnee, simulînd o criză de astm, diminuarea teritorială a murmurului vezicular, prezența localizată de raluri bronșice.

Argumentele radiologice în sprijinul unei fistulizări gangliobronșice sînt: dispariția bruscă a unei opacități ganglionare preexistente, apariția unei opacități segmentare sau a unei zone localizate de emfizem, mai rar o cavernă ganglionară sau o imagine opacă neomogenă reticulogranitată într-unul din cîmpurile pulmonare medii, cu punct de plecare în hil și care respectă vîrful și baza pulmonului („împroșcare perihilară", infiltrat „pătat" Dufour).

Și în acest caz, evidențierea bK în lichidul gastric constituie un argument de prezumție.

Examenul bronhoscopic este singurul argument de certitudine în afirmarea fistulizării. Acesta poate evidenția orificiul fistular.

② Apariția unui *granulom endobronșic* (tumoretă granulomatoasă, dezvoltată în lumenul bronșic, cu punct de plecare la nivelul orificiului fistulei) determină, în special la sugar, tuse și dispnee uneori intensă, iar la copilul mare produce deseori hemoptizie. El antrenează aproape întotdeauna apariția unor tulburări de ventilație (atelectazie, emfizem sau ambele), ceea ce obligă întotdeauna la practicarea unui examen bronhoscopic. A lăsa în situ, neexcizat, un granulom endobronșic, pe lîngă tulburările imediate de ventilație pe care le produce, va antrena aproape constant în evoluția ulterioară o stenoză bronșică, ectazie bronșică substenotică și supurație bronșică, care chiar dacă va debuta mult mai tîrziu, va dura apoi toată viața, în absența tratamentului chirurgical. Aceste sechele bronșice se observă aproape exclusiv în cazurile, care la un moment dat au prezentat în teritoriul respectiv o opacitate segmentară.

③ A treia eventualitate clinică, în cursul unei fistule gangliobronșice, este apariția brutală a unui *sindrom asfixic* (în special la sugar), cu cianoză intensă difuză, tiraj impresionant, tuse chintoasă, cu posibilitate iminentă de exitus. Singurul gest salvator îl constituie, în acest caz, bronhoscopia cu aspirație bronșică. Desigur, între aceste forme asfixice rare și formele inaparente (cele mai numeroase) de fistulizare, există toate formele intermediare posibile.

Dacă fistula gangliobronșică poate fi privită ca un mecanism local de vindecare, prin eliminarea cazeumului din focarul ganglionar, ea constituie în același timp un factor de agravare, atît prin obstacolul, pe care îl realizează pe căile de ventilație, prin prezența cazeumului și granuloamelor endobronșice, cît mai ales prin diseminările bronhogene de cazeum infectant.

Aceste *însămînțări bronhogene*, fără a fi foarte frecvente în cursul fistulei gangliobronșice (survin în 1/4 din cazuri), pot evolua clinic latent, uneori spre vindecare spontană (resorbție completă a însămînțărilor) sau pot genera un tablou de pneumopatie acută. Patogenic, constituie mecanismul de producere a unora dintre formele extensiv-cazeoase de primoinfecție (pneumonie și bronhopneumonie tuberculoasă), ca și mecanismul de producere a ftiziei primare (complizație frecventă a primoinfecției tuberculoase contractată la pubertate, adolescență sau adultul tînăr, cu multiple focare cazeificate parenchimatoase, aspect policavitar similar tuberculozei secundare, de care însă se distinge prin prezența adenopatiei).

Excepțional; fistula ganglionară se face în pleură, pericard, esofag etc. (fig. *12.14.*).

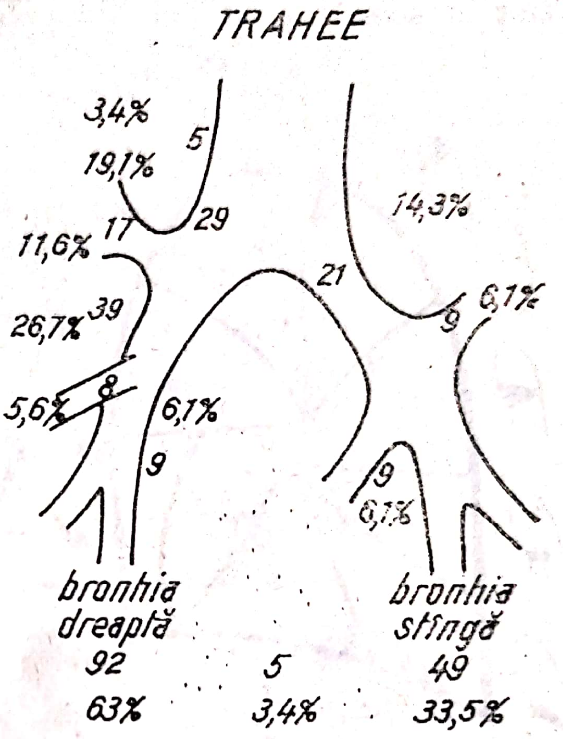


Fig. 12.14. — Fistula gangliobronșică, sedii (schemă).

12.2.2.3.5. FORME CU COMPLICAȚII EXTENSIV-INFLAMATORII

Anatomic, este vorba în aceste forme de apariția în parenchimul pulmonar din jurul elementelor complexului primar (afect primar, adenopatie sau ambele) a unor teritorii de inflamație nespecifică cu caracter pneumonic (congestie și prezența în alveole de exsudat și celule de descuamare). Caracterul leziunilor este deci mixt, constînd într-o inflamație nespecifică, care înconjură și acoperă o leziune specifică tuberculoasă, situată central. Caracterul foarte limitat al necrozei de cazeificare din teritoriul leziunii tuberculoase centrale și prezența inflamației nespecifice, care o înconjură sînt elementele distinctive anatomic față de formele extensiv-cazeoase de primoinfecție.

Frecvența formelor extensiv-inflamatorii este apreciată la 20—30% din cazurile de primoinfecție urmărite în mediul spitalicesc și aprox. 2% din toate primoinfecțiile tuberculoase. Ele apar de elecție în cursul primoinfecțiilor la copilul din primii 3 ani de viață și se dezvoltă precoce, de obicei în primele 2—3 luni de la debut (cu atît mai precoce cu cît copilul este mai mic), rareori putînd să apară însă și tardiv (4—9 luni de la debutul primoinfecției).

Întrucît este vorba de *infiltrate perifocale,* așa cum au mai fost ele denumite, acestea vor ocupa, izolat sau asociat, teritoriile pulmonare din jurul celor două elemente ale complexului primar (afect primar sau adenopatie).

Întinderea leziunilor este cel mai des segmentară (fig. *12.15. a* și *b*), mai rar lobară, pulmonară.

Debutul acestor manifestări este aproape constant inaparent clinic (debutul acut cu febră, tuse, dispnee constituie o raritate).

Examenul fizic pulmonar poate fi negativ, dacă sînt infiltrate parenchimatoase mici în jurul afectului primar și, mai ales, infiltrate profunde („juxtahilare") în vecinătatea ganglionilor tumefiați. În aceste cazuri, diagnosticul de leziune extensiv-inflamatorie poate constitui o descoperire radiologică, așa cum se întîmplă cel mai des.

În formele cu infiltrate întinse, examenul obiectiv decelează o zonă de matitate pulmonară (percuția fiind elementul cel mai important în acest caz, al examenului fizic), situată cel mai frecvent subclavicular drept. Murmurul vezicular și vibrațiile vocale diminuate sau abolite realizează alături de matitate un sindrom pleuretic, cînd în realitate este vorba de un proces pneumonic de un tip într-adevăr particular (splenopneumonie Grancher). Absența suflului tubar sau respirației suflante, care distinge clinic acest proces pneumonic de pneumoniile veritabile, se explică prin obstrucția bronhiei aferente teritoriului inflamat, care deși hepatizat nu va transmite la periferia toracelui acest suflu, al cărui loc de producere este istmul laringian (situație identică atelectazelor). Prin același mecanism obstructiv, se explică și diminuarea murmurului vezicular.

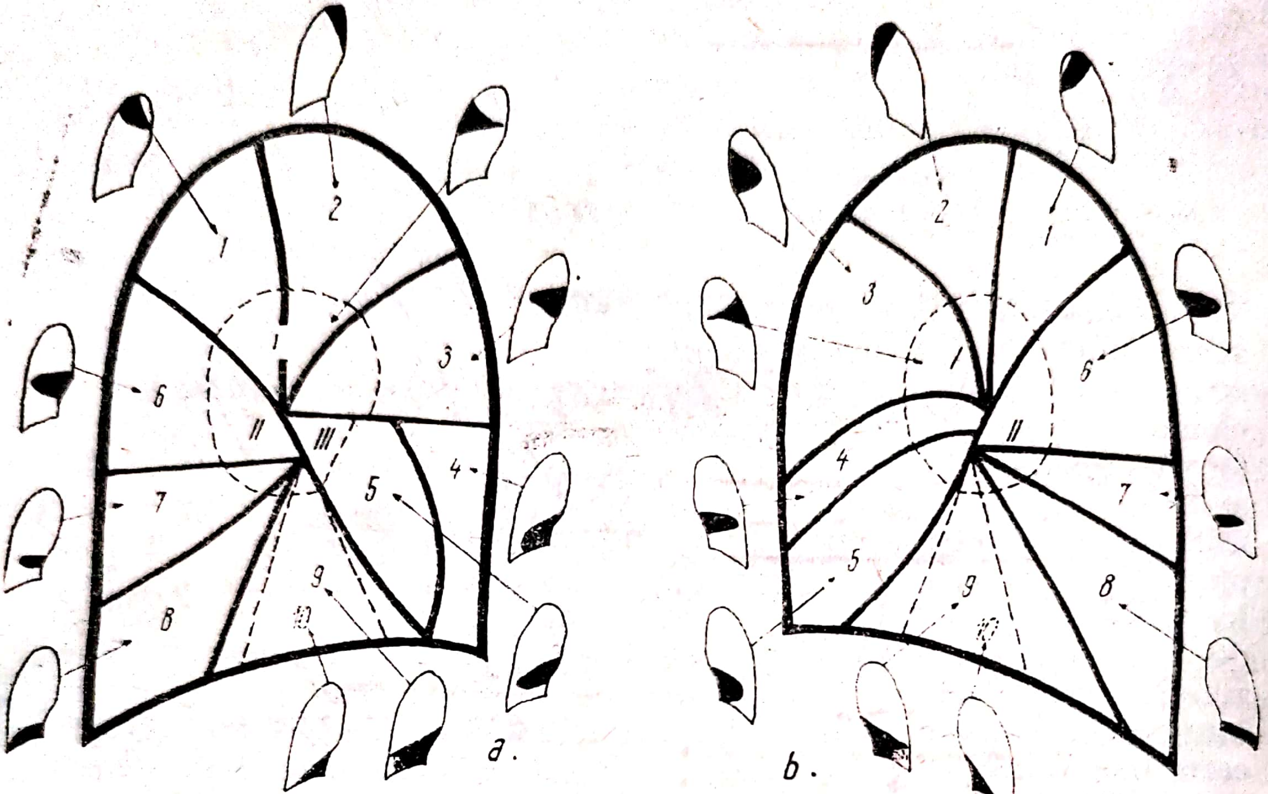
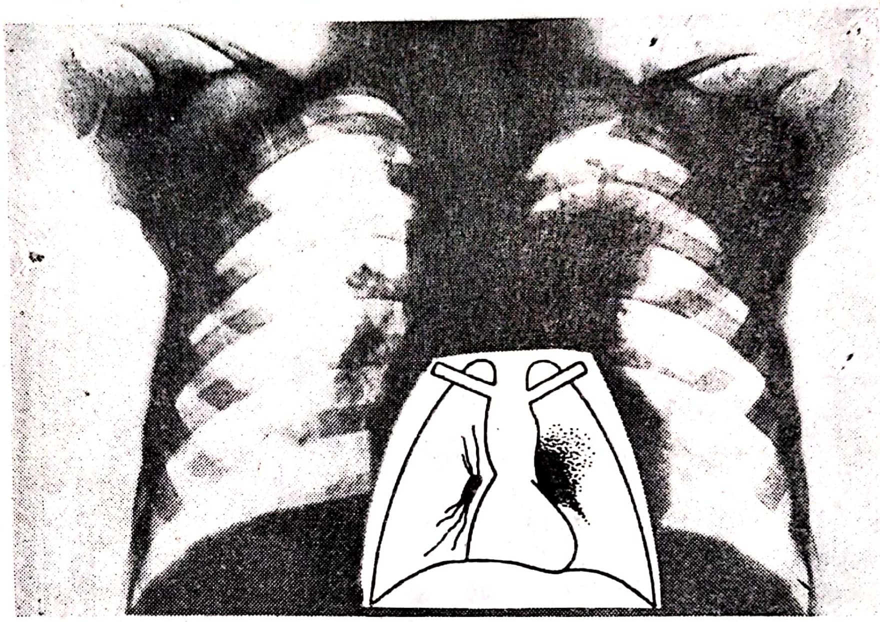


Fig. 12.15. — Segmentele pulmonare și expresia lor radiologică.
a — Plămînul drept ; *1* — segmentul dorsal superior ; *2* — segmentul apical ; *3* — segmentul ventral ; *4* — lob mediu (segmentul antero-intern) ; *5* — lob mediu (segmentul latero-extern) ; *6* — segmentul dorsal mediu ; *7* — segmentul dorsal inferior ; *8* — segmentul bazal ; *9* — segmentul ventral inferior ; *10* — segmentul mediastinal ; *I* — segmentul axilar superior ; *II* — segmentul axilar inferior ; *III* — segmentul axilar mediu. *b* — Plămînul stîng ; *1* — segmentul dorsal superior ; *2* — segmentul apical ; *3* — segmentul ventral ; *4* — lingula superioară ; *5* — lingula inferioară ; *6* — segmentul dorsal mediu ; *7* — segmentul dorsal inferior ; *8* — segmentul bazal ; *9* — segmentul ventral inferior ; *10* — segmentul mediastinal (excepțional) ; *I* — segmentul axilar superior ; *II* — segmentul axilar inferior.

Examenul radiologic devine în aceste condiții extrem de important. În funcție de unul sau celălalt dintre cele două elemente ale complexului primar, în jurul căruia infiltratul perifocal se dezvoltă, se pot distinge schematic opacități situate în plin cîmp pulmonar, centrînd în acest caz un afect primar (chiar de mici dimensiuni) sau opacități juxtahilare, avînd ca punct de plecare adenopatia traheobronșică (socotite a fi cele mai frecvente, deseori confundate cu însăși opacitatea ganglionară) (fig. *12.16. a* și *b ; 12.17 ; 12.18.*).


a

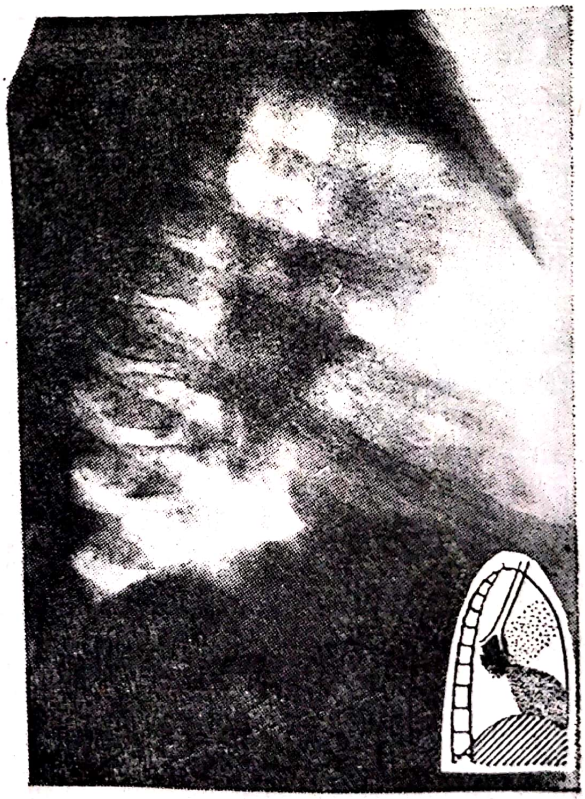

b

Fig. 12.16. — Adenopatie paraaortică și hilară stîngă, cu inflamația perifocală :
a — imagine anteroposterioară ; *b* — imagine de profil ; inflamația perifocală se situează în zona ventrală a lobului superior stîng (colecția I. N. Balaban).

De altfel, cele 2 tipuri de opacități se pot asocia, realizînd o opacitate mai întinsă cu baza în hilul pulmonar și vîrful în plin parenchim sau la peretele toracic, ocupînd un teritoriu segmentar sau lobar, în care se găsește și afectul primar (triunghiul Sluka).

În principiu, opacitățile pot ocupa orice segment (mai rar un lob sau excepțional un pulmon), fiind însă mai frecvent situate în dreapta și anterior (segmentul ventral al lobului superior, eventual segmentul

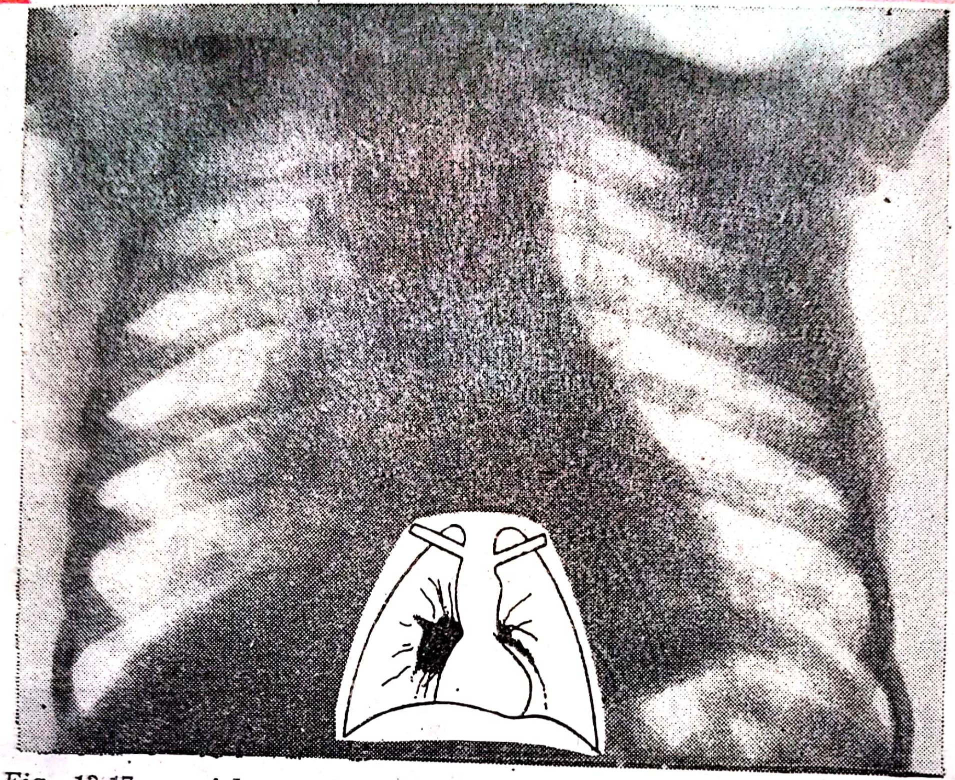


Fig. 12.17. — Adenopatie hilară dreaptă, cu inflamație perifocală (colecția I. N. Balaban).

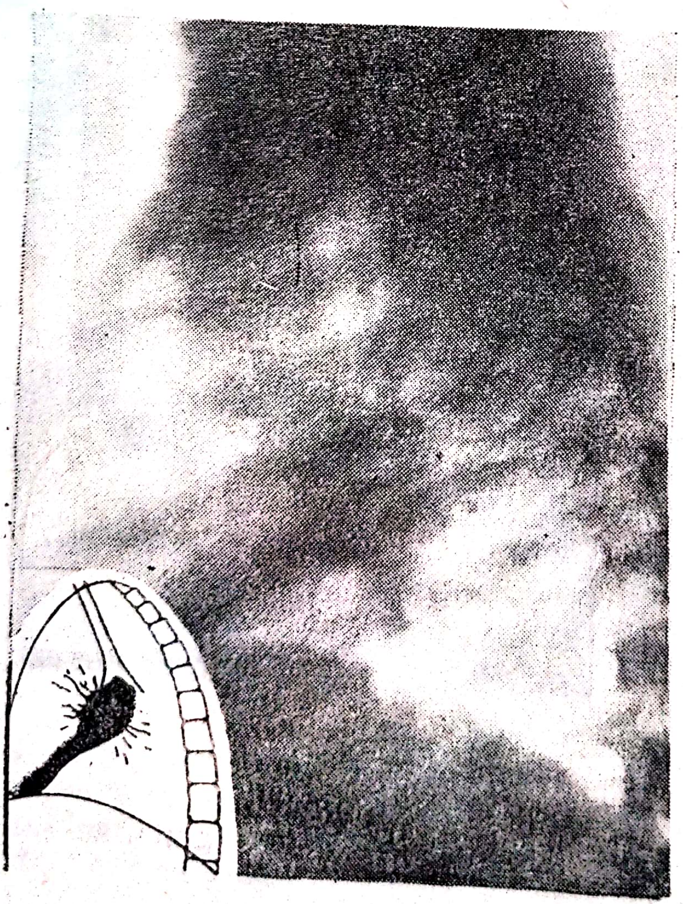


Fig. 12.18. — Același caz din fig. 12.17. Se remarcă localizarea scizurală și periscizurală dreaptă a inflamației perifocale (colecția **I. N. Balaban**).

apico-dorsal, segmentele lobului mediu și segmentele apical, ventral și bazal din lobul inferior). Pentru situarea exactă a opacității, compararea cu o schemă a segmentației pulmonare este utilă. Opacitățile sînt de cele mai multe ori omogene, nu au caracter retractil, spre deosebire de atelectaze, sînt dense, conțin numai rareori imagini clare în interior (teritorii localizate de emfizem), limitele opacității nu reproduc fidel limitele segmentului sau lobului afectat. Segmentele afectate din vecinătatea scizurilor au însă constant o limită foarte netă scizurală (caracter evocator).

Urmărirea radiologică sistematică permite să se constate că, spre deosebire de atelectaze, aceste opacități se constituie lent. Ele au la început un caracter flu, constituindu-se progresiv în jurul unui șancru de inoculare, a zonelor de limfangită, care leagă șancrul de hil, sau în jurul unei adenopatii. Cînd, în teritoriul pulmonar respectiv, preexistă o zonă localizată de emfizem, aceasta va fi inclusă în opacitatea care se constituie, realizînd o imagine de falsă cavernă. Se pare că cele mai multe dintre imaginile de „împăstare hilară“ sau imaginile „în coș de sobă“ (Kaminform) corespund de fapt nu tumefacției ganglionare în sine, ci unor infiltrate juxtahilare constituite în jurul adenopatiei. Același lucru se poate spune și în legătură cu vechea noțiune de pleurezie mediastinală. În realitate, posibilitatea cointeresării pleurale este de multă vreme cunoscută în aceste forme extensiv-inflamatorii, aceasta fiind de obicei minimă și situată la nivelul scizurilor interlobare, pleurei parietale sau sinusului costodiafragmatic. Realitatea unor veritabile pleurezii mediastinale nu a fost însă confirmată. Indiferent de localizare, afectarea pleurală rămîne minimă, constînd în congestie și exsudat fibrinos într-o arie de obicei limitată, foarte rar realizînd un minim epanșament lichidian parietal sau la nivelul sinusului costodiafragmatic (pleurezii primare).

În prezența unor astfel de opacități, realizate ca urmare a infiltrațiilor perifocale din cursul formelor extensiv-inflamatorii, din punct de vedere radiologic, cea mai frecventă este confuzia cu o atelectazie (fig. *12.19.*), realizată prin compresiune bronșică, fistulă endobronșică (fig. *12.20.*), granulom endobronșic sau prin asocierea acestor mecanisme.

Conduita terapeutică și prognosticul va depinde de precizarea cauzei, de precocitatea și acuratețea diagnosticului de leziune anatomică. Problema devine cu atît mai dificilă cu cît cele două tipuri lezionale se pot asocia sau succeda, atelectazia ocupînd chiar segmentul pulmonar care adăpostește șancrul primar, fiind determinată de însuși ganglionul de drenaj al acestuia.

Totalitatea sechelelor bronșice (stenoze, bronșiectazii ș.a.) se observă mai ales în cazurile de primoinfecție în care, la un moment dat, se produce o atelectazie. În absența tratamentului (atît general, cît și endobronșic), 2/3 din aceste atelectazii antrenează foarte rapid (2—3 luni de la constituirea opacității) apariția unor astfel de leziuni bronșice sechelare, redutabile prin potențialul lor evolutiv tardiv (supurații bronșice, focare pulmonare repetate în același teritoriu, hemoptizii etc.).

apico-dorsal, segmentele lobului mediu și segmentele apical, ventral și bazal din lobul inferior). Pentru situarea exactă a opacității, compararea cu o schemă a segmentației pulmonare este utilă. Opacitățile sînt de cele mai multe ori omogene, nu au caracter retractil, spre deosebire de atelectaze, sînt dense, conțin numai rareori imagini clare în interior (teritorii localizate de emfizem), limitele opacității nu reproduc fidel limitele segmentului sau lobului afectat. Segmentele afectate din vecinătatea scizurilor au însă constant o limită foarte netă scizurală (caracter evocator).

Urmărirea radiologică sistematică permite să se constate că, spre deosebire de atelectaze, aceste opacități se constituie lent. Ele au la început un caracter flu, constituindu-se progresiv în jurul unui șancru de inoculare, a zonelor de limfangită, care leagă șancrul de hil, sau în jurul unei adenopatii. Cînd, în teritoriul pulmonar respectiv, preexistă o zonă localizată de emfizem, aceasta va fi inclusă în opacitatea care se constituie, realizînd o imagine de falsă cavernă. Se pare că cele mai multe dintre imaginile de „împăstare hilară“ sau imaginile „în coș de sobă“ (Kaminform) corespund de fapt nu tumefacției ganglionare în sine, ci unor infiltrate juxtahilare constituite în jurul adenopatiei. Același lucru se poate spune și în legătură cu vechea noțiune de pleurezie mediastinală. În realitate, posibilitatea cointeresării pleurale este de multă vreme cunoscută în aceste forme extensiv-inflamatorii, aceasta fiind de obicei minimă și situată la nivelul scizurilor interlobare, pleurei parietale sau sinusului costodiafragmatic. Realitatea unor veritabile pleurezii mediastinale nu a fost însă confirmată. Indiferent de localizare, afectarea pleurală rămîne minimă, constînd în congestie și exsudat fibrinos într-o arie de obicei limitată, foarte rar realizînd un minim epanșament lichidian parietal sau la nivelul sinusului costodiafragmatic (pleurezii primare).

În prezența unor astfel de opacități, realizate ca urmare a infiltrațiilor perifocale din cursul formelor extensiv-inflamatorii, din punct de vedere radiologic, cea mai frecventă este confuzia cu o atelectazie (fig. *12.19.*), realizată prin compresiune bronșică, fistulă endobronșică (fig. *12.20.*), granulom endobronșic sau prin asocierea acestor mecanisme.

Conduita terapeutică și prognosticul va depinde de precizarea cauzei, de precocitatea și acuratețea diagnosticului de leziune anatomică. Problema devine cu atît mai dificilă cu cît cele două tipuri lezionale se pot asocia sau succeda, atelectazia ocupînd chiar segmentul pulmonar care adăpostește șancrul primar, fiind determinată de însuși ganglionul de drenaj al acestuia.

Totalitatea sechelelor bronșice (stenoze, bronșiectazii ș.a.) se observă mai ales în cazurile de primoinfecție în care, la un moment dat, se produce o atelectazie. În absența tratamentului (atît general, cît și endobronșic), 2/3 din aceste atelectazii antrenează foarte rapid (2—3 luni de la constituirea opacității) apariția unor astfel de leziuni bronșice sechelare, redutabile prin potențialul lor evolutiv tardiv (supurații bronșice, focare pulmonare repetate în același teritoriu, hemoptizii etc.).

Intervenția terapeutică precoce, în special, rezolvarea leziunilor endobronșice (toaletă aspirativă, chiuretarea granuloamelor etc.) este

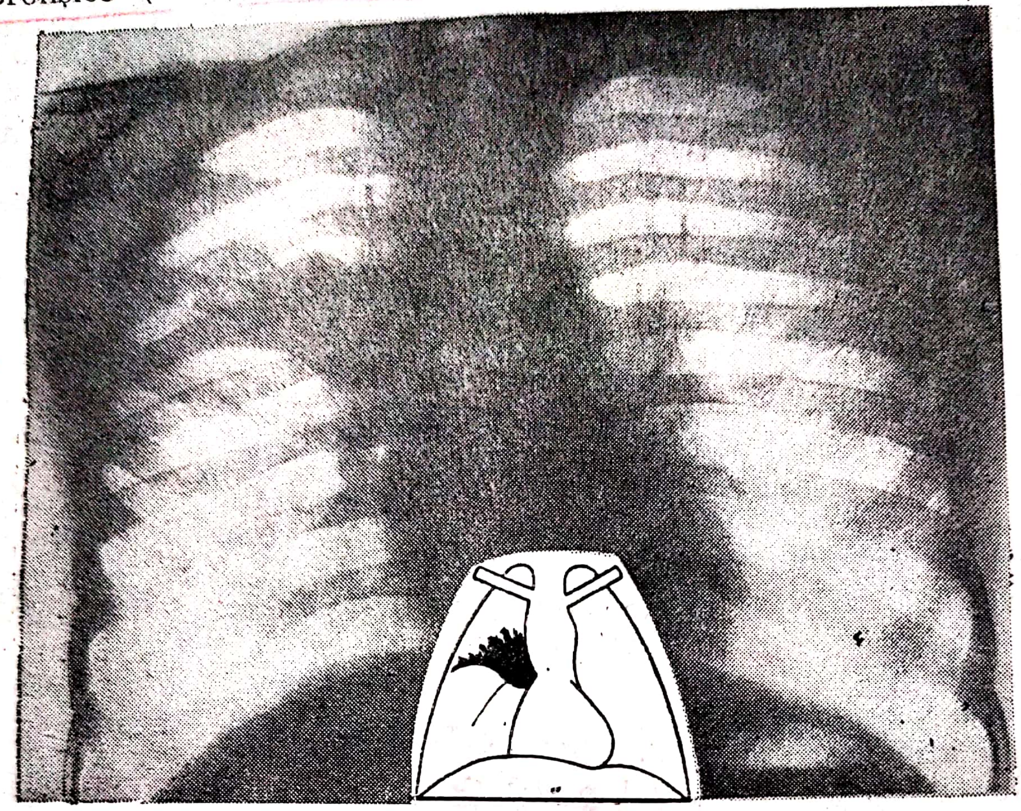


Fig. 12.19. — Adenopatie traheobronșică dreaptă, cu proces atelectatic situat suprascizural drept superior (colecția I. N. Balaban).

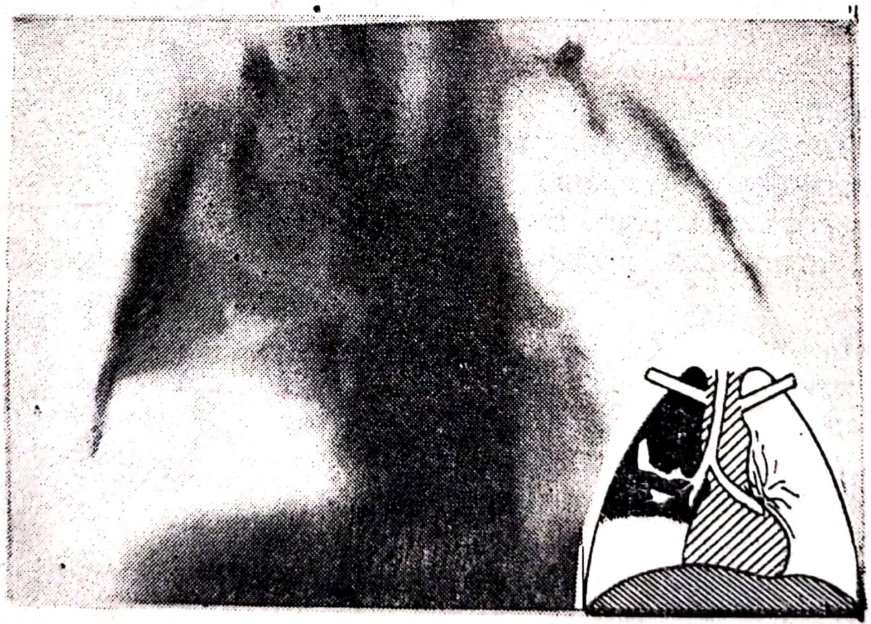


Fig. 12.20. — Atelectazie a lobului superior drept. Bronhia superioară dreaptă este denivelată și decalibrată, prezentînd multiple ectazii, care comunică cu imagini cavitare (bronșiectazie), (tomografie) (colecția I. N. Balaban).

deci imperativă. Expectativa îndelungată constituie în acest caz o greșeală. După un timp îndelungat în care aceste atelectazii rămîn staționare ca aspect, de obicei după 6—8 luni sau mai mult, se constată că ele diminuează ca întindere, devin mai opace, pentru ca în cele din urmă să realizeze un aspect rezidual de falsă linie scizurală, totul sugerînd un prognostic favorabil. În realitate, sub acest aspect de „scizurită“ reziduală, se constată un segment pulmonar complet retractat, sediul unor bronșiectazii întinse.

Diagnosticul diferențial trebuie deci tranșat rapid, prin mijloace radiologice și în special bronhologice. Elementele de diagnostic diferențial radiologic sînt următoarele :

— în timp ce infiltrațiile perifocale se constituie lent, atelectaziile apar brusc, de la un examen la altul ;

— atelectazia realizează o imagine în mod caracteristic retractilă (limitele libere sînt concave spre exterior, spațiile intercostale sînt pensate, hemidiafragmul poate fi ridicat, iar mediastinul atras de acea parte) ;

— atelectaziile respectă cu precizie limitele segmentelor sau lobilor pulmonari (fig. *12.21., 12.22.)*; rareori, cuprind un hemitorace (fig. *12.23., 12.24.* și *12.25.*). În cazul infiltrațiilor perifocale, imaginile radiografice luate în diferite incidențe sau aspectele tomografice arată că topografia opacității nu este strict segmentară (fig. *12.26.* și *12.27.*) opacitatea fie nu ocupă în totalitate un segment sau lob, fie îl depășește ;

— bronhografia (fig. *12.28.*) obligatorie în cazurile limită, va reuși doar cu dificultate să opacifieze bronhiile din teritoriul atelectaziat (ca urmare a obstacolului) ; dimpotrivă, în cazul unui infiltrat perifocal, bronhograma este normală, suprapunîndu-se peste opacitatea acestuia („aspect de balon situat între ramurile unui arbore“, Gerbeaux).

În sfîrșit, permeabilitatea bronșică va trebui verificată întotdeauna bronhoscopic. Examenul bronhologic este în acest caz esențial, trebuie practicat precoce, înaintea constituirii unor leziuni ireversibile și, ceea ce este cel mai important, constituie calea de abord pentru o terapie locală endobronșică adecvată situației date, care are ca obiectiv în toate cazurile restabilirea permeabilității bronșice.

Corticoterapia în asocierea tratamentului tuberculostatic constituie o metodă utilă în atelectazie și nu aduce nici un beneficiu în cursul infiltrațiilor perifocale, ale căror opacități nu sînt influențate de tratamentul steroid, putînd constitui prin aceasta un element (tardiv însă) suplimentar de diagnostic diferențial (J. Gerbeaux).

Urmărirea radiologică îndelungată a opacităților date de infiltrațiile perifocale din formele extensiv inflamatorii de tuberculoză primară este obligatorie. Rezoluția acestor opacități are loc tardiv, de obicei după un interval de observație de 6—9 luni. De obicei, clarificarea se face lent, din centru către periferia opacității. În final (spre deosebire de atelectazie), pneumatizarea teritoriului afectat este completă. Rareori, se pot produce reșute de aceeași parte sau controlaterale, uneori pasagere, alteori persistente.

Tratamentul în formele complicate de tuberculoză pulmonară primară benignă (cu sindrom de compresiune mediastinală, cu fistulă gangliobronșică, cu condensări sistematizate sau nesistematizate) se face cu : *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp) + + *streptomicină* (0,020—0,030 g/kilocorp și max. 1 g/zi), 2/7, timp de

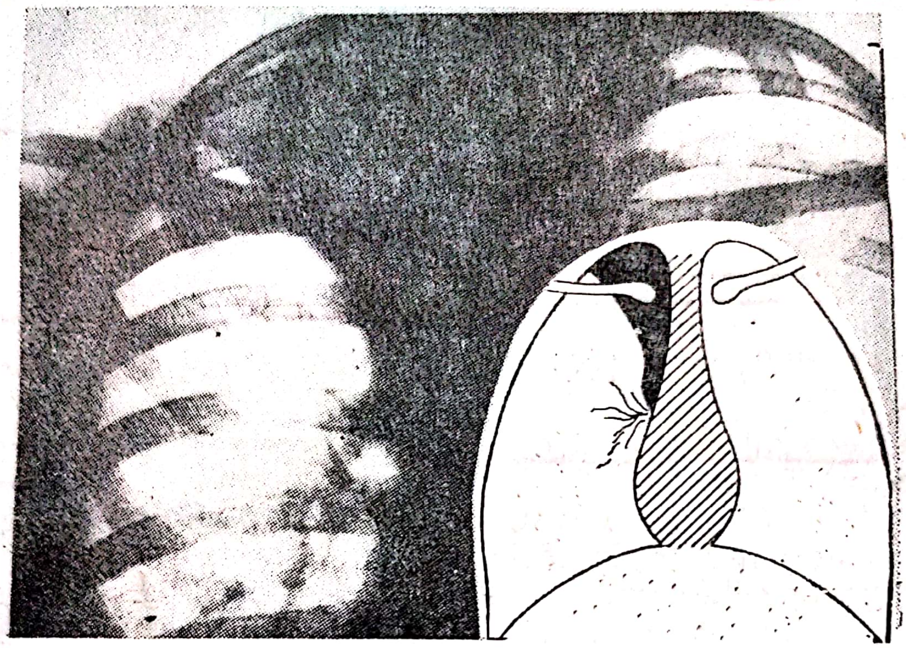


Fig. 12.21. — Atelectazie a lobului superior drept (colecția I. N. Balaban).

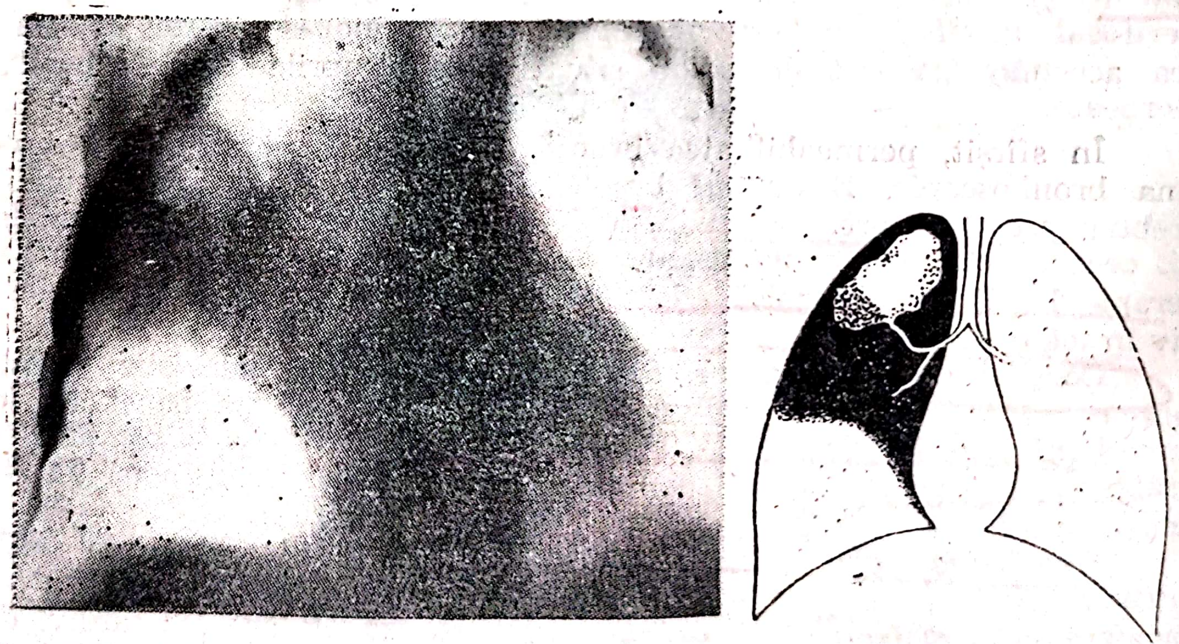


Fig. 12.22. — Atelectazie a lobului superior drept. Bronhia principală dreaptă este decalibrată și comunică cu o imagine cavitară (emfizem bulos) (tomografie) (colecția I. N. Balaban).

3 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7, timp de 3 luni, și apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) 2/7, încă 3 luni.

e

3+3

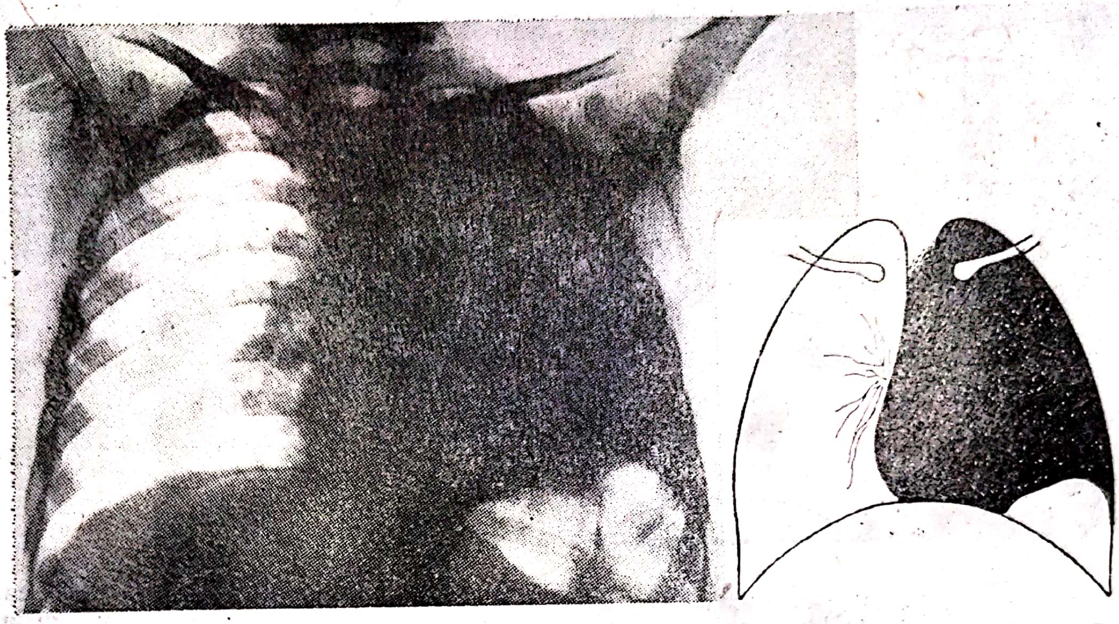


Fig. 12.23. — Hemitorace opac prin atelectazie pulmonară stîngă (colecţia I. N. Balaban).

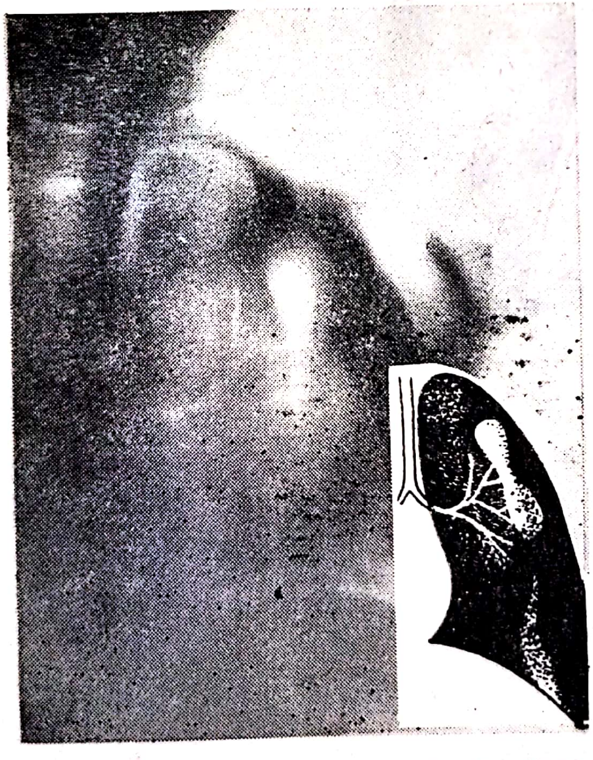


Fig. 12.24. — Acelaşi caz din fig. 12.23 (tomografie A.F.). Ectazii bronşice şi emfizem bulos (colecţia I. N. Balaban).

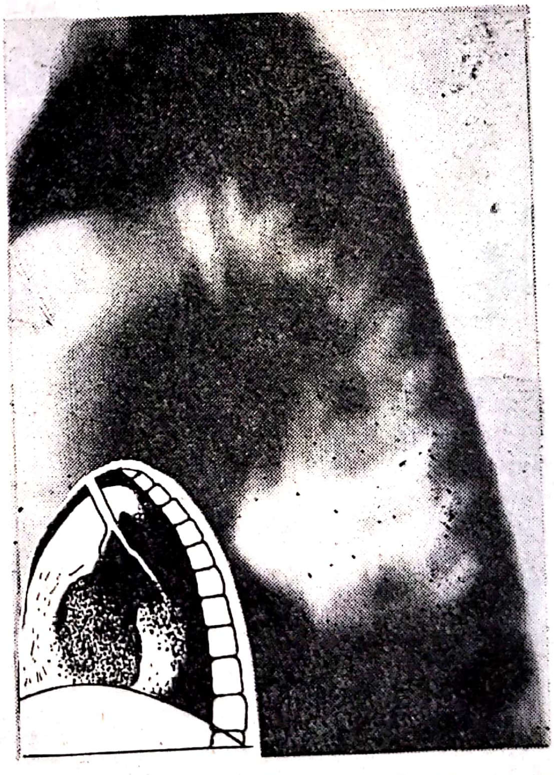


Fig. 12.25. — Acelaşi caz din fig. 12.23 şi 12.24 (tomografie în proiecţie profil stîng). Adenopatie traheobronşică. Hernie mediastinală (anterioară şi posterioară) (colecţia I N. Balaban).

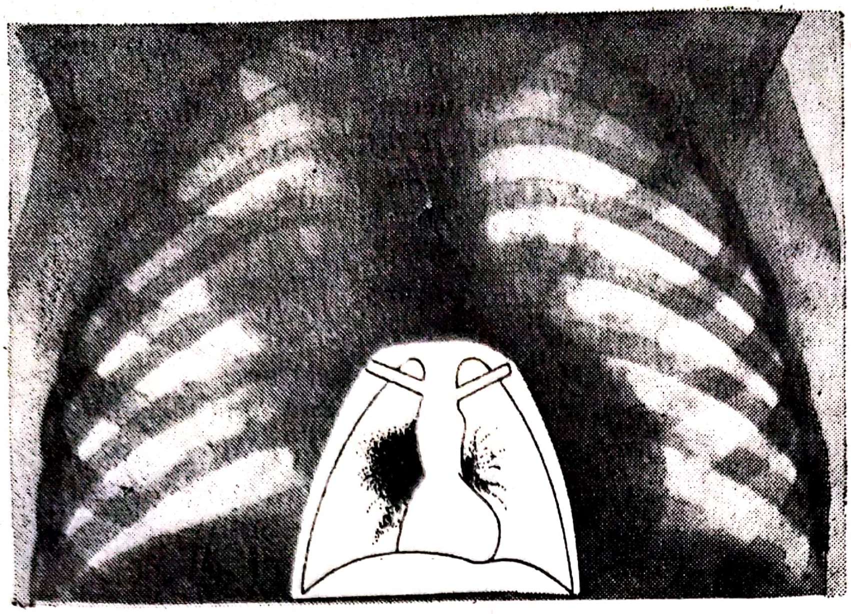


Fig. 12.26. — Adenopatie hilară dreaptă cu reacție perifocală (colecția I. N. Balaban).

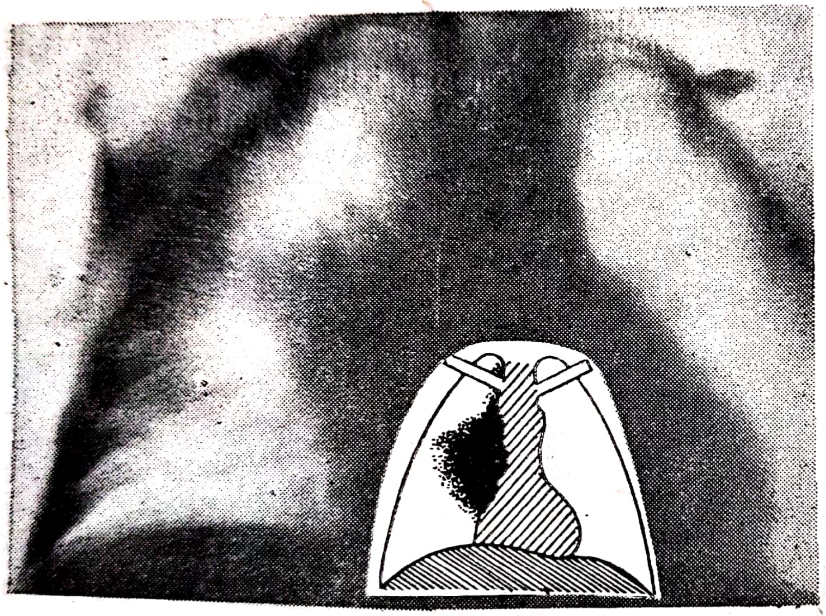


Fig. 12.27. — **Același caz din fig. 12.26. (tomografie)** (colecția I. N. Balaban).

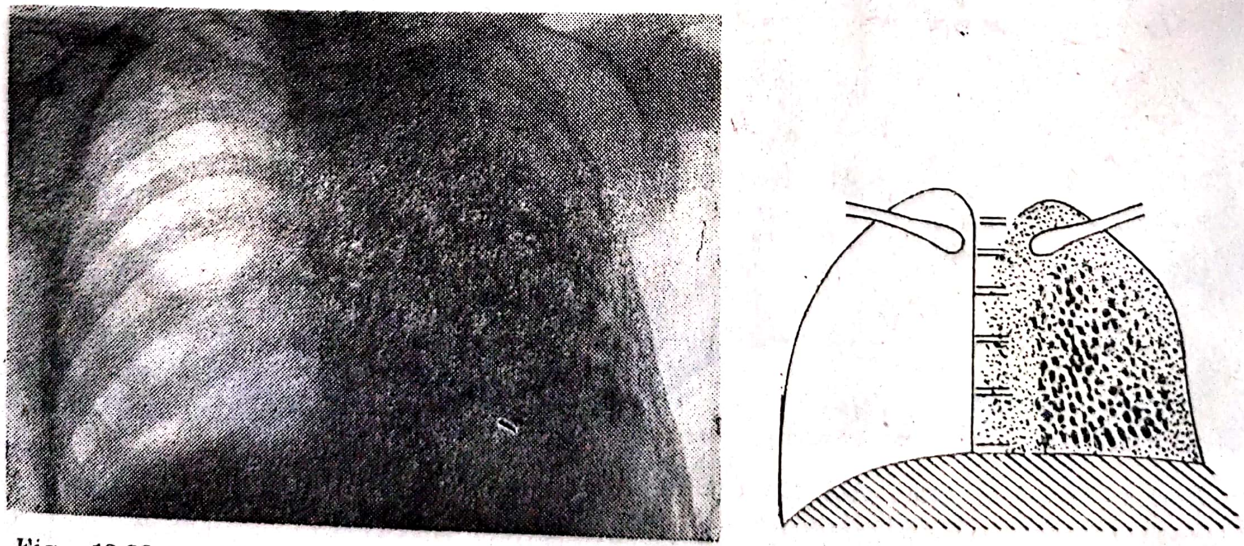


Fig. 12.28. — Hemitorace opac prin atelectazie pulmonară stîngă. Bronhografic, se remarcă aspect de bronșiectazie cavitară (colecția I. N. Balaban).

12.2.2.3.6. FORME GRAVE EXTENSIV-CAZEOASE

Necroza de cazeificare constituie un caracter specific şi este prezentă în toate tipurile de leziuni tuberculoase, care histopatologic au atins un anumit grad de maturare. Totuşi, *extensia cazeificării* este o eventualitate mai rară în cursul primoinfecţiei tuberculoase, exceptînd primoinfecţia survenită la sugar, la pubertate, la adolescent, sau la adultul tînăr, constituind în acest caz caracterul definitoriu al formelor extensiv-cazeoase.

Anatomopatologic, este vorba de apariţia în plămîn din aproape în aproape a unor leziuni specific tuberculoase, care suferă o necroză de cazeificare extensivă, atingînd limitele segmentului sau lobului afectat, eventual pleura, peretele toracic (coaste, cartilaje costale) fără tendinţă la organizare fibroasă. Cazeum-ul se lichefiază şi produce focare de ramolire pulmonară. Dacă situaţia topografică a leziunilor permite eliminarea cazeum-ului, apar numeroase caverne anfractuoase în teritoriul afectat. O astfel de evoluţie este particulară vîrstelor de minimă rezistenţă la infecţia bacilară (sugar, adolescent) şi în special organismelor tarate, cu diminuarea capacităţii de apărare imunitară.

Formele extensiv-cazeoase se întîlnesc în cursul tuberculozei primare cu o *frecvenţă* de 0,25—2% din cazuri, ca pneumonie sau bronhopneumonie cazeoasă şi mai rar la vîrsta ftiziogenă (adolescent, tînăr). În tuberculoza primară, calea de producere a infecţiei extensiv-cazeoase este cel mai des bronhogenă, cu punct de plecare ganglionar (diseminări bronhogene). Formele extensiv-cazeoase ale tuberculozei primare sînt sub dependenţa celor 2 elemente ale complexului primar: şancrul de inoculare şi (mai ales) adenopatia traheobronşică. Extensia cazeificării la nivelul şancrului de inoculare poate genera 2 tipuri lezionale cunoscute: cazeomul şi caverna primară, în timp ce diseminările bronhogene de la nivel ganglionar explică producerea pneumoniei şi bronhopneumoniei tuberculoase, care prin gravitate rămîn comparativ cele mai importante.

Cazeomul *(tuberculomul)*. Acesta reprezintă un proces de *cazeificare extensivă* la nivelul şancrului de inoculare, delimitat printr-o capsulă fibroasă bine organizată, al cărui conţinut cazeos, dată fiind situaţia topografică, nu a putut fi eliminat într-o bronhie.

Radiologic, se constată o opacitate rotunjită, unică, densă, care *nu dispare* în evoluţie, ci se impregnează calcar. Prezenţa adenopatiei atestă apartenenţa la o tuberculoză primară. Diagnosticul se sprijină pe noţiunea de contact tuberculos, reacţia pozitivă la tuberculină sau surprinderea virajului, pozitivitatea prelevărilor bacteriologice, aspectul radiologic şi evoluţia spre calcificare.

Caverna primară. Aceasta nu diferă ca tip lezional de cazeom, decît prin faptul că, în condiţii anatomice favorabile, *conţinutul cazeos lichefiat se elimină într-o bronhie.*

Radiologic, se constată adenopatia traheobronşică, însoţind o imagine clară parenchimatoasă (caverna), cu contururi groase (organizare fibroasă) (fig. *12.29.*). Prezenţa adenopatiei şi caracterul solitar al cavernei disting această cavernă primară de aspectul policavitar al

12.2.2.3.6. FORME GRAVE EXTENSIV-CAZEOASE

Necroza de cazeificare constituie un caracter specific și este prezentă în toate tipurile de leziuni tuberculoase, care histopatologic au atins un anumit grad de maturare. Totuși, *extensia cazeificării* este o eventualitate mai rară în cursul primoinfecției tuberculoase, exceptînd primoinfecția survenită la sugar, la pubertate, la adolescent, sau la adultul tînăr, constituind în acest caz caracterul definitoriu al formelor extensiv-cazeoase.

Anatomopatologic, este vorba de apariția în plămîn din aproape în aproape a unor leziuni specific tuberculoase, care suferă o necroză de cazeificare extensivă, atingînd limitele segmentului sau lobului afectat, eventual pleura, peretele toracic (coaste, cartilaje costale) fără tendință la organizare fibroasă. Cazeum-ul se lichefiază și produce focare de ramolire pulmonară. Dacă situația topografică a leziunilor permite eliminarea cazeum-ului, apar numeroase caverne anfractuoase în teritoriul afectat. O astfel de evoluție este particulară vîrstelor de minimă rezistență la infecția bacilară (sugar, adolescent) și în special organismelor tarate, cu diminuarea capacității de apărare imunitară.

Formele extensiv-cazeoase se întîlnesc în cursul tuberculozei primare cu o *frecvență* de 0,25—2% din cazuri, ca pneumonie sau bronhopneumonie cazeoasă și mai rar la vîrsta ftiziogenă (adolescent, tînăr). În tuberculoza primară, calea de producere a infecției extensiv-cazeoase este cel mai des bronhogenă, cu punct de plecare ganglionar (diseminări bronhogene). Formele extensiv-cazeoase ale tuberculozei primare sînt sub dependența celor 2 elemente ale complexului primar: șancrul de inoculare și (mai ales) adenopatia traheobronșică. Extensia cazeificării la nivelul șancrului de inoculare poate genera 2 tipuri lezionale cunoscute: cazeomul și caverna primară, în timp ce diseminările bronhogene de la nivel ganglionar explică producerea pneumoniei și bronhopneumoniei tuberculoase, care prin gravitate rămîn comparativ cele mai importante.

Cazeomul *(tuberculomul)*. Acesta reprezintă un proces de *cazeificare extensivă* la nivelul șancrului de inoculare, delimitat printr-o capsulă fibroasă bine organizată, al cărui conținut cazeos, dată fiind situația topografică, nu a putut fi eliminat într-o bronhie.

Radiologic, se constată o opacitate rotunjită, unică, densă, care *nu dispare* în evoluție, ci se impregnează calcar. Prezența adenopatiei atestă apartenența la o tuberculoză primară. Diagnosticul se sprijină pe noțiunea de contact tuberculos, reacția pozitivă la tuberculină sau surprinderea virajului, pozitivitatea prelevărilor bacteriologice, aspectul radiologic și evoluția spre calcificare.

Caverna primară. Aceasta nu diferă ca tip lezional de cazeom, decît prin faptul că, în condiții anatomice favorabile, *conținutul cazeos lichefiat se elimină într-o bronhie*.

Radiologic, se constată adenopatia traheobronșică, însoțind o imagine clară parenchimatoasă (caverna), cu contururi groase (organizare fibroasă) (fig. *12.29.*). Prezența adenopatiei și caracterul solitar al cavernei disting această cavernă primară de aspectul policavitar al ftiziei. În evoluţia tardivă, leziunea dispare. Ambele forme au tendinţă la vindecare, chiar în absenţa tratamentului, *prognosticul* fiind în general bun, spre deosebire de pneumonia sau bronhopneumonia cazeoasă de primoinfecţie, în care extensia cazeificării nu manifestă nici o tendinţă de limitare fibroasă a leziunilor.

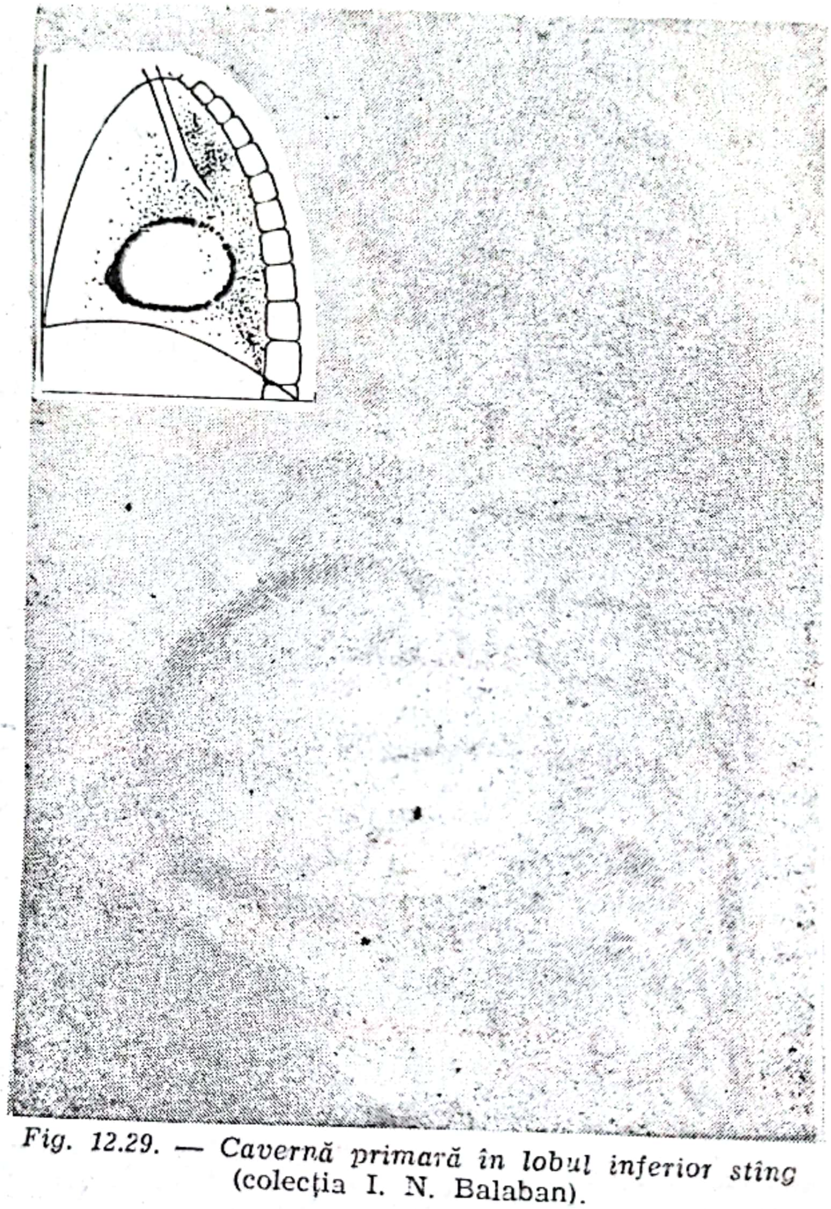


Fig. 12.29. — Cavernă primară în lobul inferior stîng (colecţia I. N. Balaban).

Pneumonia cazeoasă. Aceasta este mai frecventă cu cît vîrsta este mai mică (în special la sugar). *Debutul* este acut, în plină sănătate aparentă (dacă primoinfecţia nu era anterior cunoscută), cu febră, junghi toracic, frison, tuse, sugerînd perfect debutul unei pneumonii pneumococice. Uneori, se constată manifestări prodromale (astenie, anorexie, febră, tuse, slăbire), iar debutul este mai puţin acut.

În *perioada de stare*, se constată: febră oscilantă, cu valori ridicate, tahicardie, tuse iniţial seacă, apoi productivă (la copilul mare, spută mucopurulentă cu striaţii sanguinolente). Starea generală se alterează progresiv pînă la prostrație, tegumentele sînt palide, cianotice, transpirate, faciesul este „suferind". Sindromul funcțional respirator (dispnee, geamăt expirator, tiraj, cianoză) se accentuează progresiv (tablou de insuficiență respiratorie gravă). Obiectiv, se constată un *sindrom de condensare* (matitate sau submatitate, suflu tubar franc sau respirație suflantă, ralurile crepitante sînt mai puțin constante, cel mai des percepîndu-se raluri subcrepitante). De multe ori, sindromul de condensare pulmonară este atipic (submatitate cu diminuarea murmurului vezicular, absența suflului tubar sau respirației suflante), realizînd un sindrom pseudopleuretic.

Radiologic, se constată o opacitate întinsă, puțin densă, bine delimitată de obicei la limita unei scizuri, care se întinde imprecis în teritoriul unui lob pulmonar și își modifică rapid aspectul în dinamică, atît sub aspectul întinderii, cît și prin posibilitatea apariției unei imagini clare, incluse în opacitate (zone de ramolire și excavare) (fig. *12.30., 12.31.*). Prezența adenopatiei mediastinale este caracteristică.

Diagnosticul pozitiv este uneori foarte dificil, în formele cu debut acut, dacă primoinfecția era necunoscută anterior, tabloul sugerînd o pneumonie bacteriană (pneumonie pneumococică sau pneumonie cu Klebsiella, stafilococie pleuropulmonară etc.) sau o pneumonie atipică. Intradermoreacția cu PPD este pozitivă, iar examenele bacteriologice (spută, aspirat bronșic, lichid gastric) evidențiază prezența bK (culturile și antibiograma sînt obligatorii). În plus, examenul sputei evidențiază fibre elastice, traducînd leziunile parenchimatoase distructive.

Dacă diagnosticul întîrzie, se constată că : terapia cu antibiotice uzuale nu este eficientă ; se produce o agravare progresivă, atît ca manifestări generale, cît și ca sindrom funcțional respirator. În absența tratamentului antituberculos, instituit în timp util, evoluția este fatală într-un interval de 3—8 săptămîni, prin progresiunea continuă a bolii pulmonare sau prin complicații (pneumotorax, hemoptizie etc.). Sub tratament adecvat, instituit precoce, evoluția este favorabilă într-un număr din cazuri. Prognosticul rămîne însă foarte grav și este dependent de precocitatea diagnosticului etiologic.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în timp util, cu o pneumonie pneumococică, mai ales, prin : debutul mai puțin acut, febra oscilantă, absența defervescenței cu agravare progresivă, sindromul fizic de condensare atipic uneori, aspectul radiologic, lipsa de răspuns la antibiotice, pozitivitatea reacției la tuberculină și prezența bK.

Tratamentul este comun cu cel al bronhopneumoniei cazeoase.

Bronhopneumonia cazeoasă. Această formă nu se distinge anatomic și radiologic de pneumonia cazeoasă decît prin apariția de focare cazeoase multiple, diseminate în ambele cîmpuri pulmonare, traduse *radiologic* ca opacități macronodulare imprecis delimitate, cu tendință de confluare.

Debutul poate fi acut sau subacut, cu febră, tuse, frisoane, alterarea stării generale. Rareori, debutul rămîne asimptomatic, boala fiind descoperită radiologic.

În *perioada de stare*, bolnavul este febril, palid, adinamic, starea generală agravîndu-se progresiv. Sindromul funcțional respirator se traduce prin tuse, expectorație piosanguinolentă cu spută intens bacialterează progresiv pînă la prostraţie, tegumentele sînt palide, cianotice, transpirate, faciesul este „suferind". Sindromul funcţional respirator (dispnee, geamăt expirator, tiraj, cianoză) se accentuează progresiv (tablou de insuficienţă respiratorie gravă). Obiectiv, se constată un *sindrom de condensare* (matitate sau submatitate, suflu tubar franc sau respiraţie suflantă, ralurile crepitante sînt mai puţin constante, cel mai des percepîndu-se raluri subcrepitante). De multe ori, sindromul de condensare pulmonară este atipic (submatitate cu diminuarea murmurului vezicular, absenţa suflului tubar sau respiraţiei suflante), realizînd un sindrom pseudopleuretic.

Radiologic, se constată o opacitate întinsă, puţin densă, bine delimitată de obicei la limita unei scizuri, care se întinde imprecis în teritoriul unui lob pulmonar şi îşi modifică rapid aspectul în dinamică, atît sub aspectul întinderii, cît şi prin posibilitatea apariţiei unei imagini clare, incluse în opacitate (zone de ramolire şi excavare) (fig. *12.30.*, *12.31.*). Prezenţa adenopatiei mediastinale este caracteristică.

Diagnosticul pozitiv este uneori foarte dificil, în formele cu debut acut, dacă primoinfecţia era necunoscută anterior, tabloul sugerînd o pneumonie bacteriană (pneumonie pneumococică sau pneumonie cu Klebsiella, stafilococie pleuropulmonară etc.) sau o pneumonie atipică. Intradermoreacţia cu PPD este pozitivă, iar examenele bacteriologice (spută, aspirat bronşic, lichid gastric) evidenţiază prezenţa bK (culturile şi antibiograma sînt obligatorii). În plus, examenul sputei evidenţiază fibre elastice, traducînd leziunile parenchimatoase distructive.

Dacă diagnosticul întîrzie, se constată că: terapia cu antibiotice uzuale nu este eficientă; se produce o agravare progresivă, atît ca manifestări generale, cît şi ca sindrom funcţional respirator. În absenţa tratamentului antituberculos, instituit în timp util, evoluţia este fatală într-un interval de 3—8 săptămîni, prin progresiunea continuă a bolii pulmonare sau prin complicaţii (pneumotorax, hemoptizie etc.). Sub tratament adecvat, instituit precoce, evoluţia este favorabilă într-un număr din cazuri. Prognosticul rămîne însă foarte grav şi este dependent de precocitatea diagnosticului etiologic.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în timp util, cu o pneumonie pneumococică, mai ales, prin: debutul mai puţin acut, febra oscilantă, absenţa defervescenţei cu agravare progresivă, sindromul fizic de condensare atipic uneori, aspectul radiologic, lipsa de răspuns la antibiotice, pozitivitatea reacţiei la tuberculină şi prezenţa bK.

Tratamentul este comun cu cel al bronhopneumoniei cazeoase.

Bronhopneumonia cazeoasă. Această formă nu se distinge anatomic şi radiologic de pneumonia cazeoasă decît prin apariţia de focare cazeoase multiple, diseminate în ambele cîmpuri pulmonare, traduse *radiologic* ca opacităţi macronodulare imprecis delimitate, cu tendinţă de confluare.

Debutul poate fi acut sau subacut, cu febră, tuse, frisoane, alterarea stării generale. Rareori, debutul rămîne asimptomatic, boala fiind descoperită radiologic.

În *perioada de stare*, bolnavul este febril, palid, adinamic, starea generală agravîndu-se progresiv. Sindromul funcţional respirator se traduce prin tuse, expectoraţie piosanguinolentă cu spută intens baciliferă, dispnee importantă, cianoză. Febra este oscilantă și are valori ridicate. Frecvent, se asociază hepatosplenomegalie. Tabloul este foarte sugestiv pentru o bronhopneumonie banală, în special la sugar, la

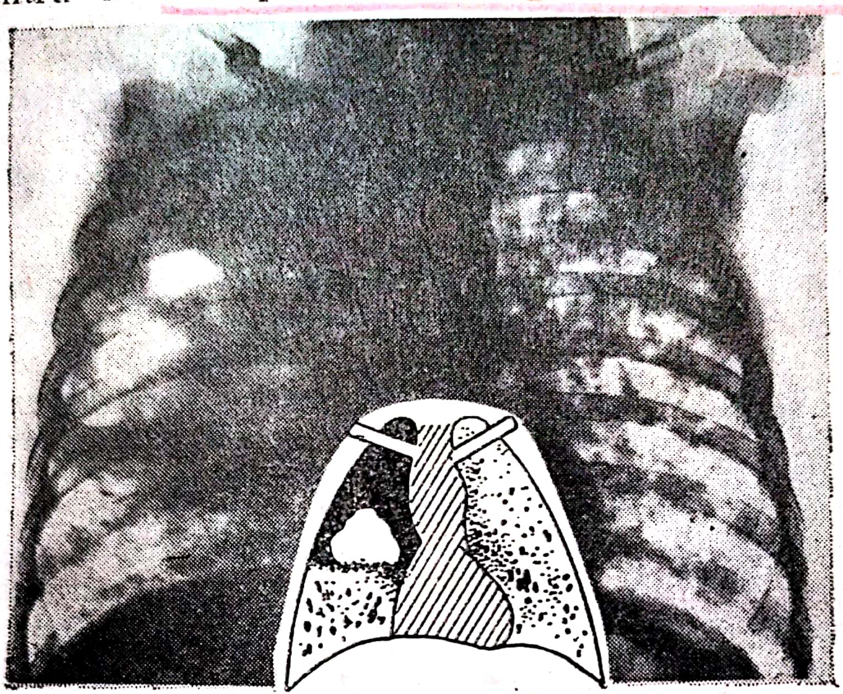


Fig. 12.30. — Pneumonie cazeoasă în lobul superior drept. Imagini cavitare incluse în opacitate (zone de ramolire și excavare). Diseminare hematogenă (colecția I. N. Balaban).

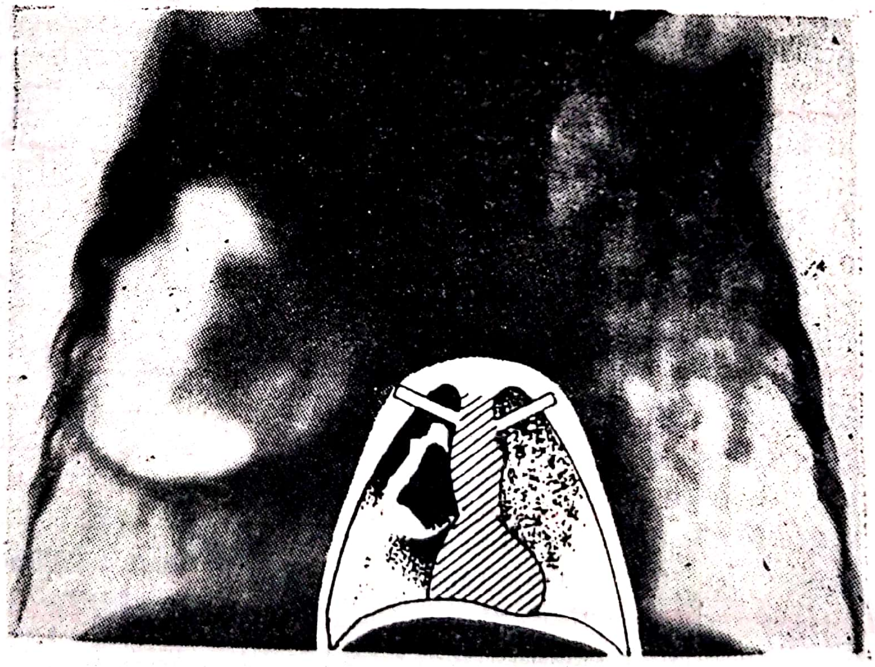


Fig. 12.31 — Același caz din fig. 12.30. Imagine tomografică (colecția I. N. Balaban).

care însă, într-o primă etapă, sindromul funcțional respirator este mai puțin intens în bronhopneumonia cazeoasă în timp ce în bronhopneumonia banală, tabloul de mare gravitate este constant și se constituie rapid după debutul bolii.

Obiectiv, se constată *semne de condensare* (zone de submatitate, respiraţie suflantă, bronhofonie), raluri bronşice şi raluri subcrepitante (rar crepitante, spre deosebire de bronhopneumonie). De multe ori, sindromul de condensare este atipic (discretă submatitate, fără alte modificări, cu excepţia ralurilor), realizînd un aspect contrastant între severitatea sindromului funcţional respirator şi sindromul fizic pulmonar.

Radiologic (fig. *12.32., 12.33.; 12.34.*) se constată numeroase opacităţi macronodulare, diseminate în ambele cîmpuri pulmonare, mai ales în jumătatea lor inferioară, avînd contururi imprecis delimitate cu tendinţă la confluare, realizînd un aspect „în miez de pîine" sau chiar opacităţi întinse de tip pneumonic. Atît opacităţile macronodulare, cît şi opacităţile mai întinse de tip pneumonic, care rezultă din confluenţa primelor, se pot excava, constituind caverne multiple anfractuoase, comunicante, realizînd distrugeri întinse parenchimatoase.

Netratată, boala se agravează continuu, cu febră de tip septic, tablou de insuficienţă respiratorie gravă, emaciere progresivă, expectoraţie abundentă mucopiosanguinolentă, realizînd tabloul cunoscut altădată ca ftizie „galopantă", descris în special la pubertate şi în adolescenţă. Prezenţa adenopatiei atestă diagnosticul de tuberculoză primară. Alteori, apar complicaţii evolutive (pneumotorax şi hemoptizii masive). Dacă moartea nu survine în cursul unei astfel de complicaţii, în absenţa tratamentului, evoluţia este constant fatală într-un interval de 2—8 săptămîni. Sub tratament, prognosticul este mult ameliorat, depinzînd însă de precocitatea acestuia.

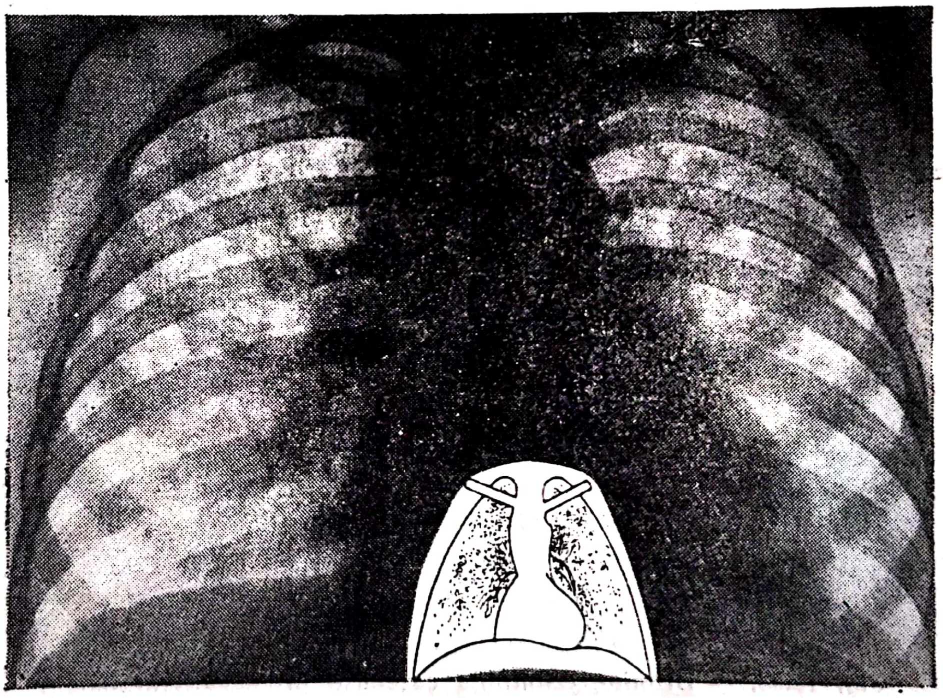


Fig. 12.32. — Bronhopneumonie cazeoasă. Adenopatie traheobronşică dreaptă (colecţia I. N. Balaban).

Obiectiv, se constată *semne de condensare* (zone de submatitate, respiraţie suflantă, bronhofonie), raluri bronşice şi raluri subcrepitante (rar crepitante, spre deosebire de bronhopneumonie). De multe ori, sindromul de condensare este atipic (discretă submatitate, fără alte modificări, cu excepţia ralurilor), realizînd un aspect contrastant între severitatea sindromului funcţional respirator şi sindromul fizic pulmonar.

Radiologic (fig. *12.32.*, *12.33.*; *12.34.*) se constată numeroase opacităţi macronodulare, diseminate în ambele cîmpuri pulmonare, mai ales în jumătatea lor inferioară, avînd contururi imprecis delimitate cu tendinţă la confluare, realizînd un aspect „în miez de pîine“ sau chiar opacităţi întinse de tip pneumonic. Atît opacităţile macronodulare, cît şi opacităţile mai întinse de tip pneumonic, care rezultă din confluenţa primelor, se pot excava, constituind caverne multiple anfractuoase, comunicante, realizînd distrugeri întinse parenchimatoase.

Netratată, boala se agravează continuu, cu febră de tip septic, tablou de insuficienţă respiratorie gravă, emaciere progresivă, expectoraţie abundentă mucopiosanguinolentă, realizînd tabloul cunoscut altădată ca ftizie „galopantă“, descris în special la pubertate şi în adolescenţă. Prezenţa adenopatiei atestă diagnosticul de tuberculoză primară. Alteori, apar complicaţii evolutive (pneumotorax şi hemoptizii masive). Dacă moartea nu survine în cursul unei astfel de complicaţii, în absenţa tratamentului, evoluţia este constant fatală într-un interval de 2—8 săptămîni. Sub tratament, prognosticul este mult ameliorat, depinzînd însă de precocitatea acestuia.

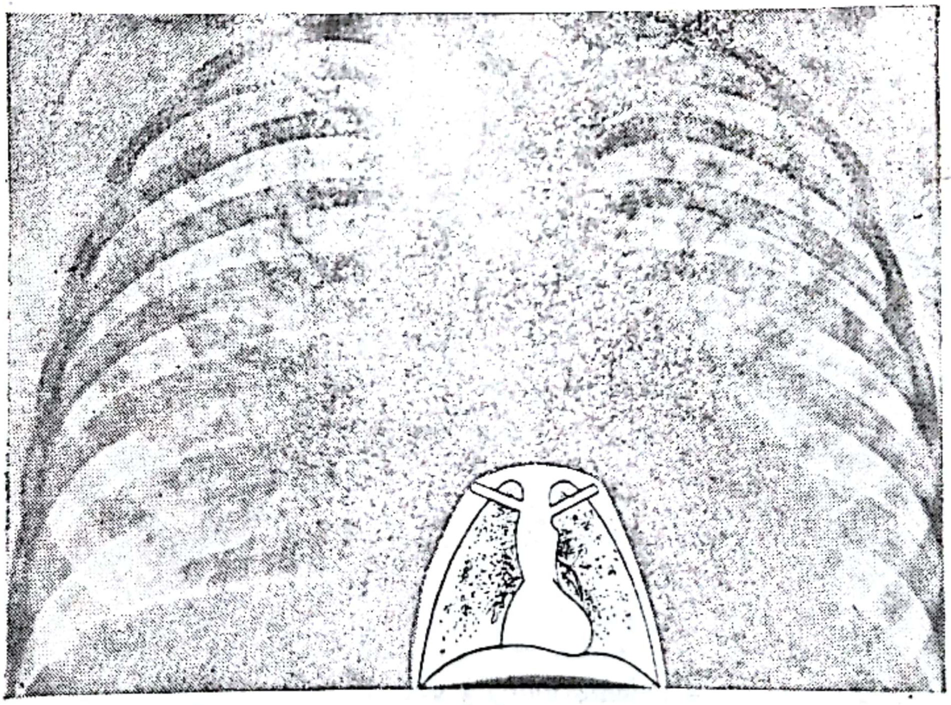


Fig. 12.32. — Bronhopneumonie cazeoasă. Adenopatie traheobronşică dreaptă (colecţia I. N. Balaban).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe : tablou clinic de bronhopneumonie (ca manifestări funcționale și fizice), aspect radiologic evocator (deseori discordant față de discreția sindromului fizic pulmonar, cu tendință de confluență și excavare a leziunilor), evoluție neinfluențată de antibiotice cu agravare progresivă, pozitivitatea reacției la tuberculină, evidențierea bK.

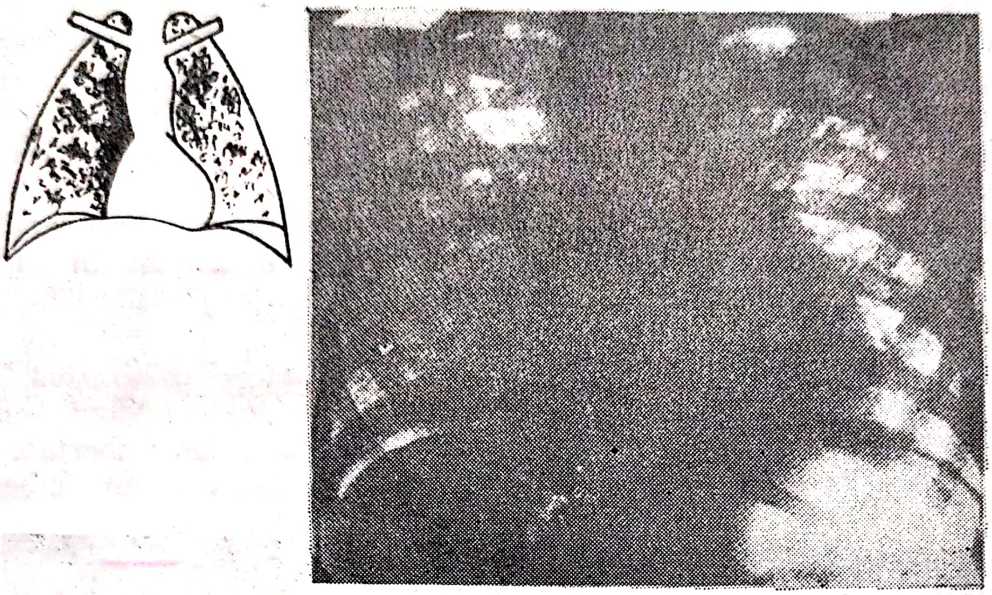


Fig. 12.33. — Bronhopneumonie cazeoasă.

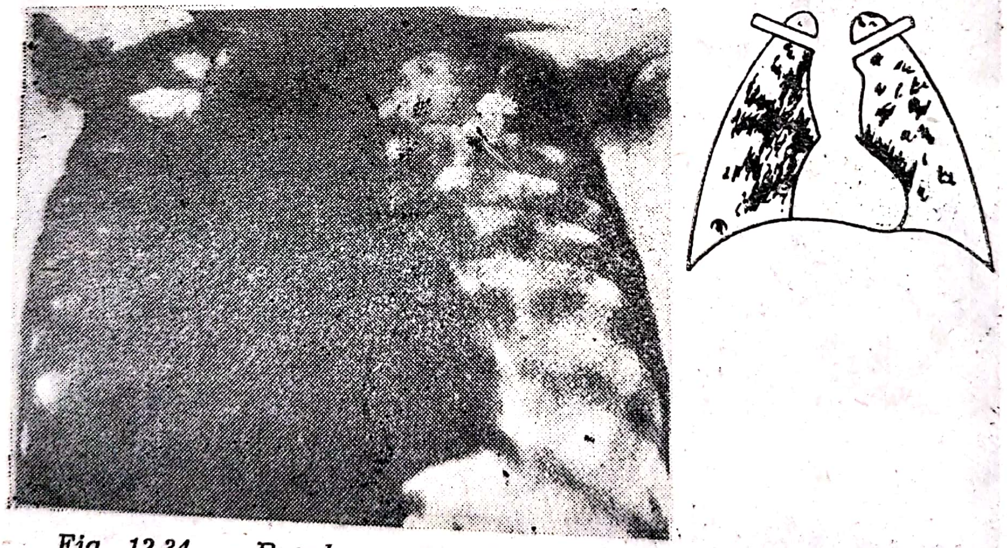


Fig. 12.34. — Bronhopneumonie cazeoasă produsă hematogen.

Diagnosticul diferențial se face cu : bronhopneumonia cu germeni banali, stafilococia pleuropulmonară, pneumoniile abcedante cu bacili enterici gramnegativi, pneumonia cu Klebsiella etc.

Tratamentul comun tuturor formelor grave de tuberculoză primară (cazeoase, limfohematogene) va face cu următoarea schemă standardizată : *izoniazidă* (10 mg/kilocorp) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp), 7/7 × 3 luni ; apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *rifampicină* (15 mg/

kilocorp), 2/7 × 3 luni ; apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) 2/7, timp de 6 luni.

12 luni

Aceleași forme, apărute la pubertate și adolescență, vor fi supuse unor scheme de tratament diferite.

12.2.2.3.7. FORME GRAVE DISEMINATE LIMFOHEMATOGEN
(miliara tuberculoasă, granulia)

Se cuprind, în acest cadru, toate formele caracteristice prin diseminări multiple micronodulare, *generalizate* sau *localizate.*

Modalitatea cea mai acceptată de producere a diseminărilor este *calea limfohematogenă*, sugerată de Ghon. Focarul cazeos inițial este situat cel mai frecvent în plămîn și este reprezentat în majoritatea cazurilor de leziunile de la nivelul ganglionilor mediastinali din cursul tuberculozei primare. Se acceptă, totuși, că focarul cazeos de diseminare poate fi rareori afectul primar pulmonar, o cavernă secundară sau chiar un alt focar, realizat anterior tot prin diseminare limfohematogenă. Complexele primare digestive par a juca un rol minor, din acest punct de vedere.

Depresia mijloacelor de apărare imunitară permite la un moment dat reluarea multiplicării bK de la nivelul acestui focar cazeos cu sau fără ramolirea acestuia și diseminarea de germeni pe cale inițial limfatică. De aici, prin canalul toracic este invadată vena cavă superioară, atriul și ventriculul drept și diseminarea rămîne localizată pulmonar, pe calea arterei pulmonare, sau se generalizează, germenii fie traversînd capilarele pulmonare, fie ajungînd direct pe calea unor șunturi (intrapulmonare, arteriovenoase, canal arterial, șunturi intracardiace) în circulația sistemică. Deși o perioadă de bacilemie este obligatorie, surprinderea germenilor în torentul circulator este foarte rară (pasaje de scurtă durată). Pe de altă parte, deși posibilitatea realizării experimentale a leziunilor miliare prin inocul bacilar pe cale hematogenă este cert dovedită (la animale anterior infectate), ea nu reușește însă în toate cazurile, demonstrînd rolul hotărîtor al reactivității imunobiologice a organismului în patogenia acestui tip lezional de tuberculoză.

Diseminările miliare pe *cale bronhogenă* (de la nivelul unui ganglion mediastinal, de exemplu) sînt considerate ca posibile, pentru unele forme localizate exclusiv pulmonar sau pentru rarele forme pulmonare unilaterale, deși în aceste cazuri cel mai des diseminările nu realizează focare miliare propriu-zise, ci focare cazeoase extensive de tipul bronhopneumoniei cazeoase.

Evoluția acestor granulații, dependentă de reactivitatea imună a organismului infectat, se poate face fie spre vindecare (resorbție, fibroză, calcificare), fie spre confluență putînd genera focare cazeificate extensive.

În condițiile actuale de endemie tuberculoasă, *frecvența* diseminărilor miliare este în continuă scădere, nedepășind 0,25—2% din toate cazurile de tuberculoză. Studiile anatomopatologice dau o frecvență de 3,3%. Cele mai multe cazuri se înregistrează la copilul mic și sugar, fiind însă excepționale la copiii vaccinați BCG. Frecvența kilocorp), 2/7 × 3 luni ; apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) 2/7, timp de 6 luni.

12 luni

Aceleași forme, apărute la pubertate și adolescență, vor fi supuse unor scheme de tratament diferite.

12.2.2.3.7. FORME GRAVE DISEMINATE LIMFOHEMATOGEN
(miliara tuberculoasă, granulia)

Se cuprind, în acest cadru, toate formele caracteristice prin diseminări multiple micronodulare, *generalizate* sau *localizate*.

Modalitatea cea mai acceptată de producere a diseminărilor este *calea limfohematogenă*, sugerată de Ghon. Focarul cazeos inițial este situat cel mai frecvent în plămîn și este reprezentat în majoritatea cazurilor de leziunile de la nivelul ganglionilor mediastinali din cursul tuberculozei primare. Se acceptă, totuși, că focarul cazeos de diseminare poate fi rareori afectul primar pulmonar, o cavernă secundară sau chiar un alt focar, realizat anterior tot prin diseminare limfohematogenă. Complexele primare digestive par a juca un rol minor, din acest punct de vedere.

Depresia mijloacelor de apărare imunitară permite la un moment dat reluarea multiplicării bK de la nivelul acestui focar cazeos cu sau fără ramolirea acestuia și diseminarea de germeni pe cale inițial limfatică. De aici, prin canalul toracic este invadată vena cavă superioară, atriul și ventriculul drept și diseminarea rămîne localizată pulmonar, pe calea arterei pulmonare, sau se generalizează, germenii fie traversînd capilarele pulmonare, fie ajungînd direct pe calea unor șunturi (intrapulmonare, arteriovenoase, canal arterial, șunturi intracardiace) în circulația sistemică. Deși o perioadă de bacilemie este obligatorie, surprinderea germenilor în torentul circulator este foarte rară (pasaje de scurtă durată). Pe de altă parte, deși posibilitatea realizării experimentale a leziunilor miliare prin inocul bacilar pe cale hematogenă este cert dovedită (la animale anterior infectate), ea nu reușește însă în toate cazurile, demonstrînd rolul hotărîtor al reactivității imunobiologice a organismului în patogenia acestui tip lezional de tuberculoză.

Diseminările miliare pe *cale bronhogenă* (de la nivelul unui ganglion mediastinal, de exemplu) sînt considerate ca posibile, pentru unele forme localizate exclusiv pulmonar sau pentru rarele forme pulmonare unilaterale, deși în aceste cazuri cel mai des diseminările nu realizează focare miliare propriu-zise, ci focare cazeoase extensive de tipul bronhopneumoniei cazeoase.

Evoluția acestor granulații, dependentă de reactivitatea imună a organismului infectat, se poate face fie spre vindecare (resorbție, fibroză, calcificare), fie spre confluență putînd genera focare cazeificate extensive.

În condițiile actuale de endemie tuberculoasă, *frecvența* diseminărilor miliare este în continuă scădere, nedepășind 0,25—2% din toate cazurile de tuberculoză. Studiile anatomopatologice dau o frecvență de 3,3%. Cele mai multe cazuri se înregistrează la copilul mic și sugar, fiind însă excepționale la copiii vaccinați BCG. Frecvența tuberculozelor miliare se menţine şi în prezent mare, în ţările cu endemie tuberculoasă ridicată.

Întrucît, în majoritatea ţărilor europene, endemia tuberculoasă a atins apogeul la sfîrşitul secolului trecut, cele mai multe dintre studiile asupra tuberculozei miliare aparţin unor autori clasici, observaţiile de acest fel devenind din ce în ce mai rare în ultimul timp.

Sub aspectul extensiei diseminărilor şi modalităţii evolutive se pot distinge următoarele *forme de tuberculoză miliară* (clasificare cu valoare istorică):

A. *Forme generalizate*
a) *Miliara generalizată acută* (forma tifoidică, descrisă de Empis)
b) *Forma difuză subacută* (Grancher şi Hutinel, 1892)
c) *Forma cronică* („granulia rece", Burnand şi Saye, 1924)
B. *Forme localizate*
a) *Pulmonar*
— Forme acute: sufocantă (Graves, Jacoud), catarală, bronhopneumonică (Bard)
— Miliara pulmonară subacută
— Granulia pulmonară „cronică" (granulie rece, Assmann)
— Diseminările minime ale vîrfurilor pulmonare (leziuni minime, focare Simon, focare Sergent etc., importante în ftiziogeneză).
b) *Localizări pleurale* (pleurezia tuberculoasă serofibrinoasă)
c) *Localizări meningiene* (meningita tuberculoasă)
d) *Localizări peritoneale* (peritonitele tuberculoase)
e) *Alte localizări* (renale, osteoarticulare, genitale, tuberculoza miliară faringiană Isambert etc.).
C. *Forme migratorii*
a) Forma *manifestă* (Bard, 1898)
b) Forma *asimptomatică* (Ulrice, 1932).

Ⓐ ⓐ **Miliara generalizată acută** *(forma tifoidică Empis).* Diseminările, în această formă interesează aproape *toate organele.*

Debutul este de cele mai multe ori progresiv (febră, cefalee, astenie, anorexie, slăbire, alterarea stării generale), putînd fi uneori acut în plină sănătate aparentă, cu febră înaltă, dispnee, tuse, cianoză, stare generală alterată.

În *forma tipică,* lipsesc manifestările clinice de organ, examenul clinic fiind foarte sărac, totul rezumîndu-se la o stare febrilă aparent neexplicată, la care se asociază cefalee, astenie (stare tifică), anorexie, splenomegalie. Tabloul sugerează o febră tifoidă (de unde şi numele acestei forme) sau o septicemie, sau o endocardită acută bacteriană etc., care vor trebui excluse sistematic. Febra tifoidă se exclude clinic (ascensiune febrilă rapidă, cu oscilaţii mari, stare tifică puţin marcată, lipsesc manifestările digestive şi petele lenticulare), şi biologic (reacţia Widal negativă) şi bacteriologic (hemoculturi negative). Diagnosticul de tuberculoză este deseori foarte dificil, tabloul clinic fiind nespecific şi puţin sugestiv.

Radiografia pulmonară, în stadiile precoce, nu arată nimic sau abia evidenţiază un fin desen reticulogranitat, cu foarte discrete microopacităţi greu vizibile, extrem de numeroase însă, avînd o distributuberculozelor miliare se menține și în prezent mare, în țările cu endemie tuberculoasă ridicată.

Întrucît, în majoritatea țărilor europene, endemia tuberculoasă a atins apogeul la sfîrșitul secolului trecut, cele mai multe dintre studiile asupra tuberculozei miliare aparțin unor autori clasici, observațiile de acest fel devenind din ce în ce mai rare în ultimul timp.

Sub aspectul extensiei diseminărilor și modalității evolutive se pot distinge următoarele *forme de tuberculoză miliară* (clasificare cu valoare istorică) :

A) *Forme generalizate*

a) *Miliara generalizată acută* (forma tifoidică, descrisă de Empis)

b) *Forma difuză subacută* (Grancher și Hutinel, 1892)

c) *Forma cronică* („granulia rece“, Burnand și Saye, 1924)

B) *Forme localizate*

a) *Pulmonar*

— Forme acute : sufocantă (Graves, Jacoud), catarală, bronhopneumonică (Bard)

— Miliara pulmonară subacută

— Granulia pulmonară „cronică“ (granulie rece, Assmann)

— Diseminările minime ale vîrfurilor pulmonare (leziuni minime, focare Simon, focare Sergent etc., importante în ftiziogeneză).

b) *Localizări pleurale* (pleurezia tuberculoasă serofibrinoasă)

c) *Localizări meningiene* (meningita tuberculoasă)

d) *Localizări peritoneale* (peritonitele tuberculoase)

e) *Alte localizări* (renale, osteoarticulare, genitale, tuberculoza miliară faringiană Isambert etc.).

C. *Forme migratorii*

a) Forma *manifestă* (Bard, 1898)

b) Forma *asimptomatică* (Ulrice, 1932).

Ⓐ ⓐ **Miliara generalizată acută** *(forma tifoidică Empis).* Diseminările, în această formă interesează aproape *toate organele.*

Debutul este de cele mai multe ori progresiv (febră, cefalee, astenie, anorexie, slăbire, alterarea stării generale), putînd fi uneori acut în plină sănătate aparentă, cu febră înaltă, dispnee, tuse, cianoză, stare generală alterată.

În *forma tipică,* lipsesc manifestările clinice de organ, examenul clinic fiind foarte sărac, totul rezumîndu-se la o stare febrilă aparent neexplicată, la care se asociază cefalee, astenie (stare tifică), anorexie, splenomegalie. Tabloul sugerează o febră tifoidă (de unde și numele acestei forme) sau o septicemie, sau o endocardită acută bacteriană etc., care vor trebui excluse sistematic. Febra tifoidă se exclude clinic (ascensiune febrilă rapidă, cu oscilații mari, stare tifică puțin marcată, lipsesc manifestările digestive și petele lenticulare), și biologic (reacția Widal negativă) și bacteriologic (hemoculturi negative). Diagnosticul de tuberculoză este deseori foarte dificil, tabloul clinic fiind nespecific și puțin sugestiv.

Radiografia pulmonară, în stadiile precoce, nu arată nimic sau abia evidențiază un fin desen reticulogranitat, cu foarte discrete microopacități greu vizibile, extrem de numeroase însă, avînd o distribuţie bilaterală şi ocupînd în egală măsură vîrfurile, bazele, regiunile hilare, ca şi periferia cîmpurilor pulmonare (fig. *12.35.*, *12.36.*, *12.37.*, *12.38.*). Diagnosticul radiologic devine mult mai uşor, după un anumit

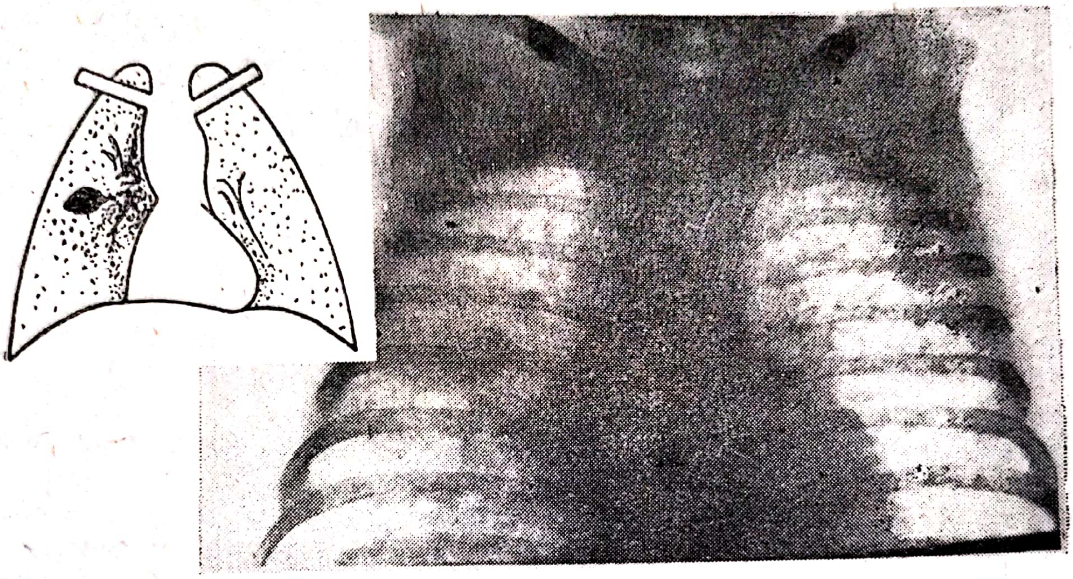


Fig. 12.35. — *Afect primar gigant la baza lobului superior drept.* Diseminare granulică (colecţia I. N. Balaban).

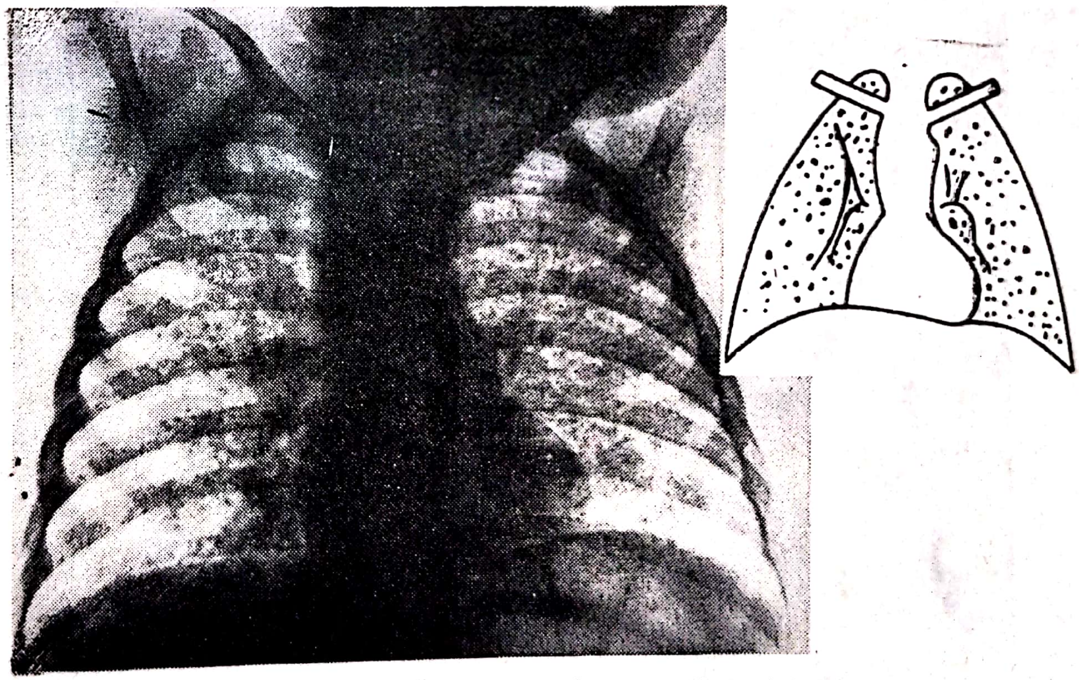


Fig. 12.36. — *Granulie* (colecţia I. N. Balaban)

timp de evoluţie, cînd prin confluenţă leziunile pulmonare dau imagini micronodulare mult mai bine vizibile. În acest moment, s-a pierdut însă un interval de timp foarte preţios, sub aspect terapeutic. Diagnosticul este facilitat de prezenţa unei adenopatii traheobronşice (inconstantă).

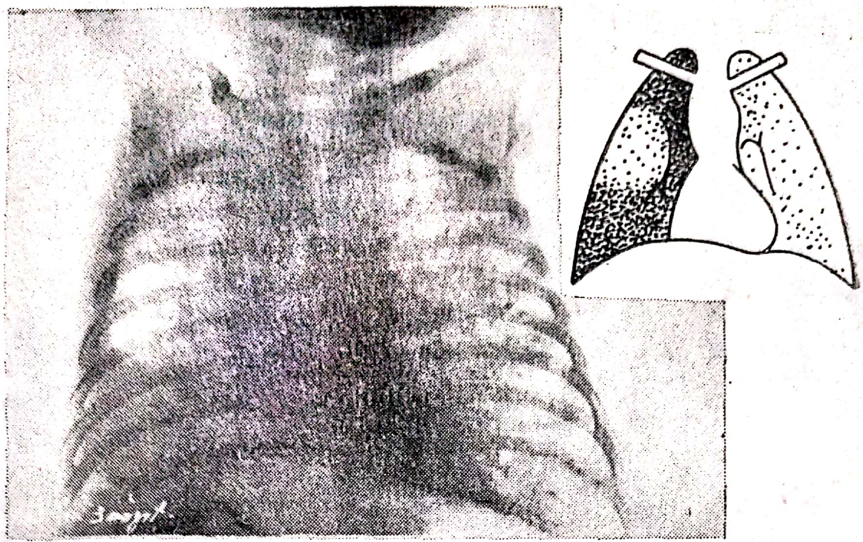


Fig. 12.37. — *Granulie* (colecția I. N. Balaban).

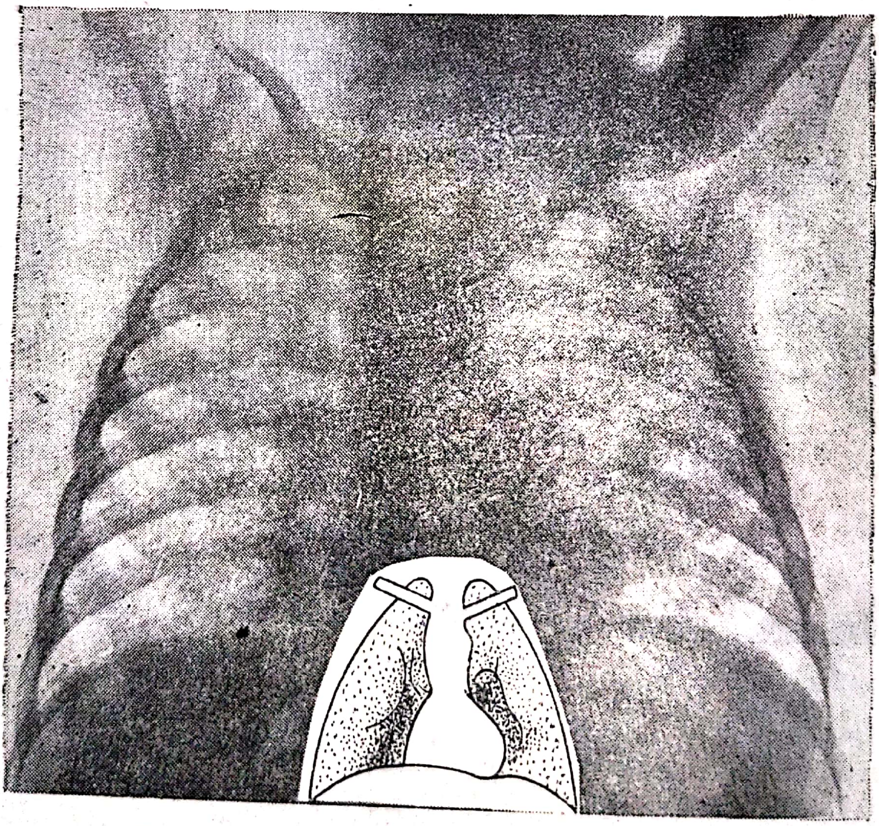


Fig. 12.38. — *Granulie* (colecția I. N. Balaban).

Imediat ce diagnosticul de tuberculoză poate fi luat în considerare, clinic și radiologic, se vor efectua imediat *prelevări bacteriologice* (30% pozitive în urină, 75% pozitive în lichidul gastric), *examenul fundului de ochi* (poate evidenția tuberculi coroidieni), *examenul lichidului cefalorahidian* (bK prezent în 15% din cazuri). *Intradermoreacția* la PPD este inconstant pozitivă. Imediat după izolarea bK pe medii, se face testarea sensibilității la tuberculostatice, tipizarea (excluderea unor micobacterii atipice) și preferabil inoculare la cobai. Hemograma arată frecventă leucocitoză și neutrofilie, cu devierea formulei la stînga. V.S.H. este accelerată.

De multe ori, tabloul miliarei acute generalizate este mai polimorf, cuprinzînd în proporții diferite manifestări specifice din partea diferitelor organe afectate.

Manifestările respiratorii sînt cele mai frecvente (tuse, dispnee, cianoză), examenul fizic pulmonar rămînînd aproape constant negativ.

Manifestările meningiene (cefalee, fotofobie, vărsături, rahialgii, semne meningiene, hiperestezie cutanată, constipație, paralizii oculare, alterarea senzoriului) au o frecvență de 40% din cazuri (forma meningiană a miliarei acute generalizate). Altecri, deși există o minimă participare meningiană, aceasta este clinic inaparentă, starea de conștiență fiind bine conservată pînă în stadiile finale ale bolii (examenul L.C.R. trebuie efectuat sistematic).

Manifestările digestive (enterită ulceroasă) apar de obicei în stadiile tardive și se traduc prin diaree abundentă, rebelă la tratament. În aprox. 25% din cazuri, se asociază o poliserozită discretă sau foarte evidentă (pleurezie, peritonită, pericardită, artrită). Rareori, se asociază manifestări cutanate (purpură, tuberculide papulonecrotice etc.). Participarea renală rămîne clinic inaparentă.

În absența tratamentului, *evoluția* este constant fatală în 3—6 săptămîni în insuficiență respiratorie sau în comă profundă, ca urmare a participării meningiene. Cu tratament precoce și adecvat, vindecarea se obține în cele mai multe cazuri.

Diagnosticul diferențial radiologic al microopacităților miliare pulmonare (după Ewerbeck) se face cu: bronhopneumonia miliară, pneumonia acută virală (fig. *12.39.*) metastazele septice (bronhopneumonia metastatică) (fig. *12.40.* și *12.41.*), pneumonia „uleioasă", pneumoniile micotice (fig. *12.42.*), sarcoidoza și limfogranulomatoza (boala Hodgkin) (fig. *12.43.*, *12.44.*), infiltratele leucemice (fig. *12.45.*), pneumonia cu Pneumocystis carinii, carcinomul tiroidian cu metastaze miliare pulmonare, hemosideroza pulmonară esențială (fig. *12.46.*), proteinoza alveolară, mucoviscidoza (fig. *12.47.*), microlitiaza alveolară, boala Nieman-Pick, boala Neville (boala „histiocitelor albastre ca marea") (fig. *12.48.*), boala Gaucher, histiocitoza „X" (fig. *12.49.*), *12.50.*).

b **Miliara (granulia) difuză subacută.** Se distinge de forma precedentă prin *tabloul clinic atenuat* și posibilitățile evolutive (la adolescent poate fi spontan regresivă sau, dimpotrivă, poate genera o ftizie pulmonară).

Debutul este insidios cu subfebrilitate, astenie, inapetență, slăbire progresivă.

Imediat ce diagnosticul de tuberculoză poate fi luat în considerare, clinic și radiologic, se vor efectua imediat *prelevări bacteriologice* (30% pozitive în urină, 75% pozitive în lichidul gastric), *examenul fundului de ochi* (poate evidenția tuberculi coroidieni), *examenul lichidului cefalorahidian* (bK prezent în 15% din cazuri). *Intradermoreacția* la PPD este inconstant pozitivă. Imediat după izolarea bK pe medii, se face testarea sensibilității la tuberculostatice, tipizarea (excluderea unor micobacterii atipice) și preferabil inoculare la cobai. Hemograma arată frecventă leucocitoză și neutrofilie, cu devierea formulei la stînga. V.S.H. este accelerată.

De multe ori, tabloul miliarei acute generalizate este mai polimorf, cuprinzînd în proporții diferite manifestări specifice din partea diferitelor organe afectate.

Manifestările respiratorii sînt cele mai frecvente (tuse, dispnee, cianoză), examenul fizic pulmonar rămînînd aproape constant negativ.

Manifestările meningiene (cefalee, fotofobie, vărsături, rahialgii, semne meningiene, hiperestezie cutanată, constipație, paralizii oculare, alterarea senzoriului) au o frecvență de 40% din cazuri (forma meningiană a miliarei acute generalizate). Alteori, deși există o minimă participare meningiană, aceasta este clinic inaparentă, starea de conștiență fiind bine conservată pînă în stadiile finale ale bolii (examenul L.C.R. trebuie efectuat sistematic).

Manifestările digestive (enterită ulceroasă) apar de obicei în stadiile tardive și se traduc prin diaree abundentă, rebelă la tratament. În aprox. 25% din cazuri, se asociază o poliserozită discretă sau foarte evidentă (pleurezie, peritonită, pericardită, artrită). Rareori, se asociază manifestări cutanate (purpură, tuberculide papulonecrotice etc.). Participarea renală rămîne clinic inaparentă.

În absența tratamentului, *evoluția* este constant fatală în 3—6 săptămîni în insuficiență respiratorie sau în comă profundă, ca urmare a participării meningiene. Cu tratament precoce și adecvat, vindecarea se obține în cele mai multe cazuri.

Diagnosticul diferențial radiologic al microopacităților miliare pulmonare (după Ewerbeck) se face cu: bronhopneumonia miliară, pneumonia acută virală (fig. *12.39.*) metastazele septice (bronhopneumonia metastatică) (fig. *12.40.* și *12.41.*), pneumonia „uleioasă“, pneumoniile micotice (fig. *12.42.*), sarcoidoza și limfogranulomatoza (boala Hodgkin) (fig. *12.43.*, *12.44.*), infiltratele leucemice (fig. *12.45.*), pneumonia cu Pneumocystis carinii, carcinomul tiroidian cu metastaze miliare pulmonare, hemosideroza pulmonară esențială (fig. *12.46.*), proteinoza alveolară, mucoviscidoza (fig. *12.47.*), microlitiaza alveolară, boala Nieman-Pick, boala Neville (boala „histiocitelor albastre ca marea“) (fig. *12.48.*), boala Gaucher, histiocitoza „X“ (fig. *12.49.*), *12.50.*).

② **Miliara (granulia) difuză subacută.** Se distinge de forma precedentă prin *tabloul clinic atenuat* și posibilitățile evolutive (la adolescent poate fi spontan regresivă sau, dimpotrivă, poate genera o ftizie pulmonară).

Debutul este insidios cu subfebrilitate, astenie, inapetență, slăbire progresivă.

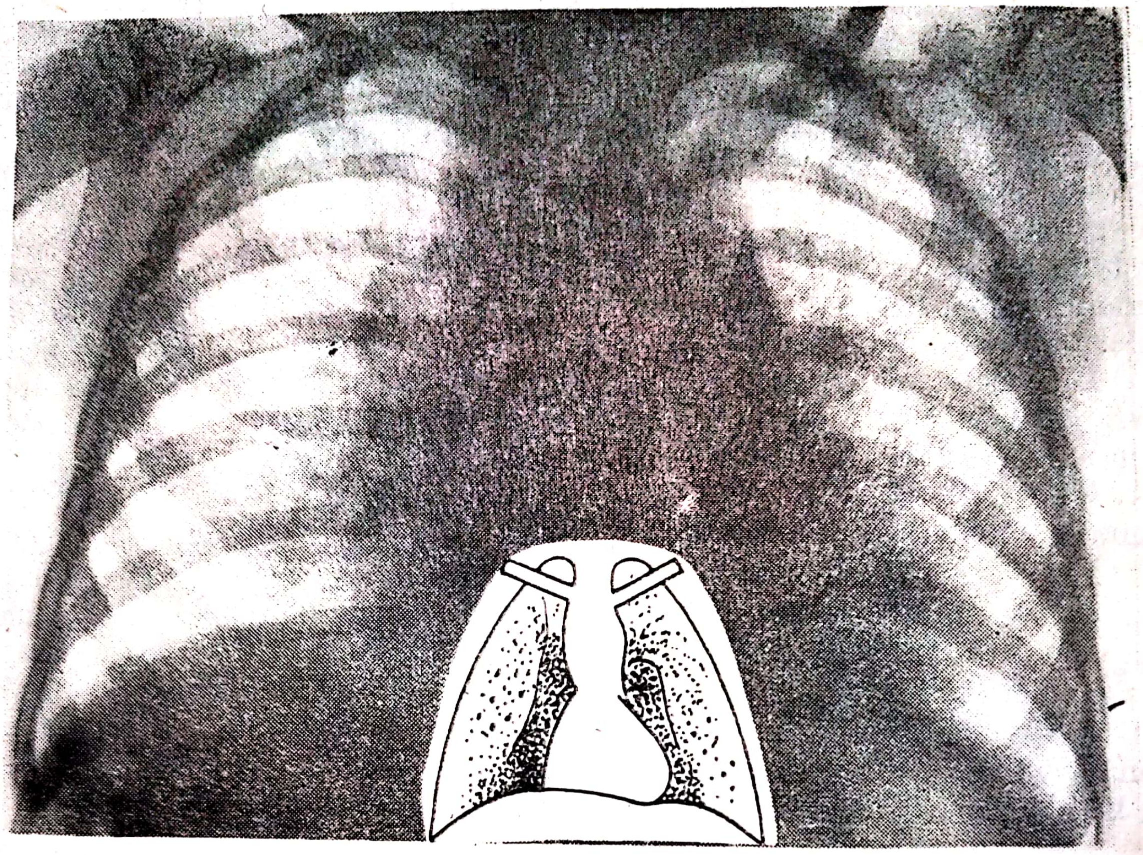


Fig. 12.39. — Pneumonie acută virală. Imagini micronodulare (aspect pseudogranulic) (colecția I. N. Balaban).

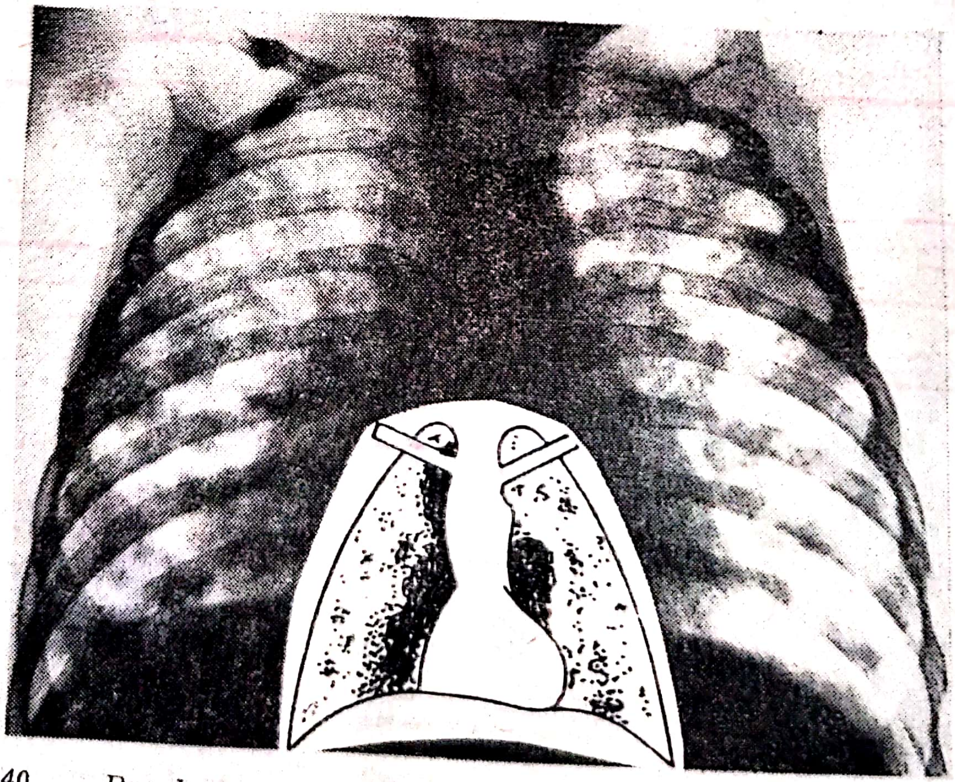


Fig. 12.40. — Bronhopneumonie micro- și macronodulară (colecția I. N. Balaban).

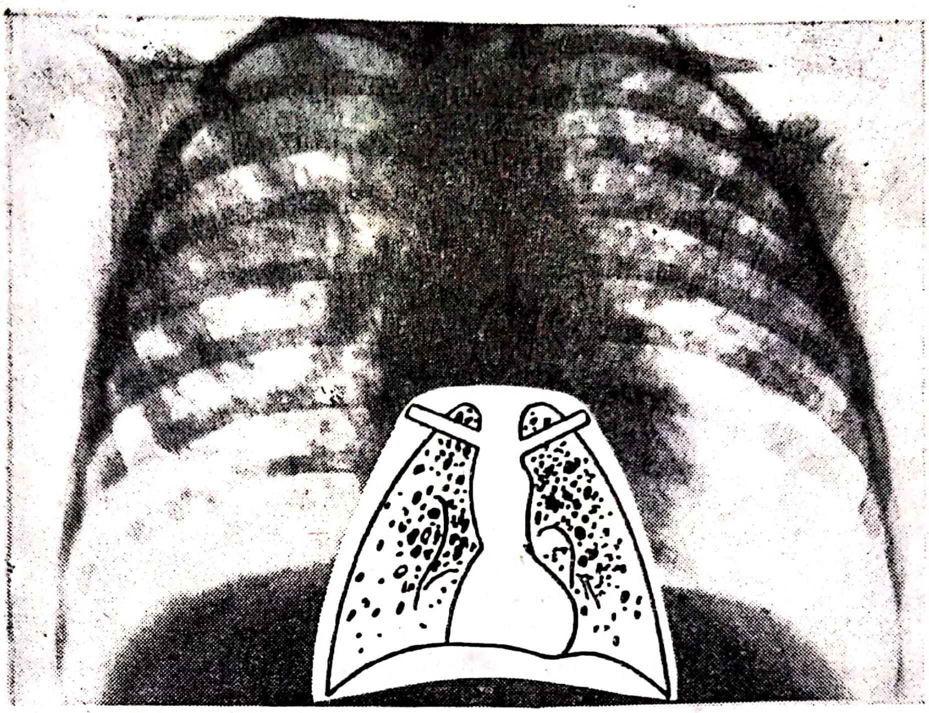


Fig. 12.41. — *Bronhopneumonie postrujeolică.* Imagini micro- şi macronodulare (colecţia I. N. Balaban).

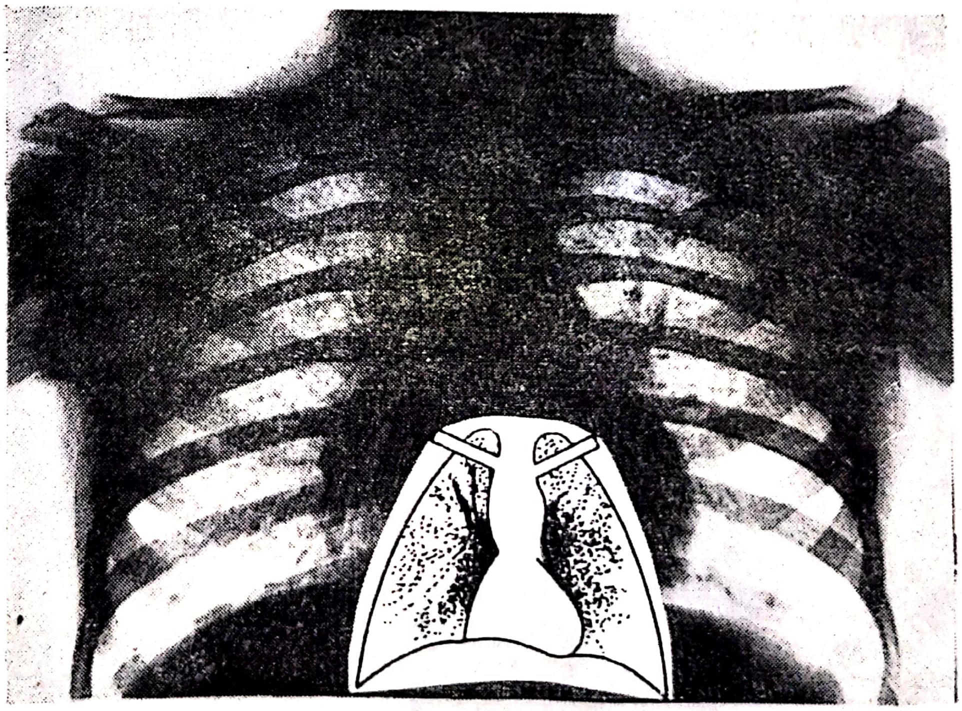


Fig. 12.42. — *Pneumonie micotică.* Imagini micronodulare difuze (colecţia I. N. Balaban).

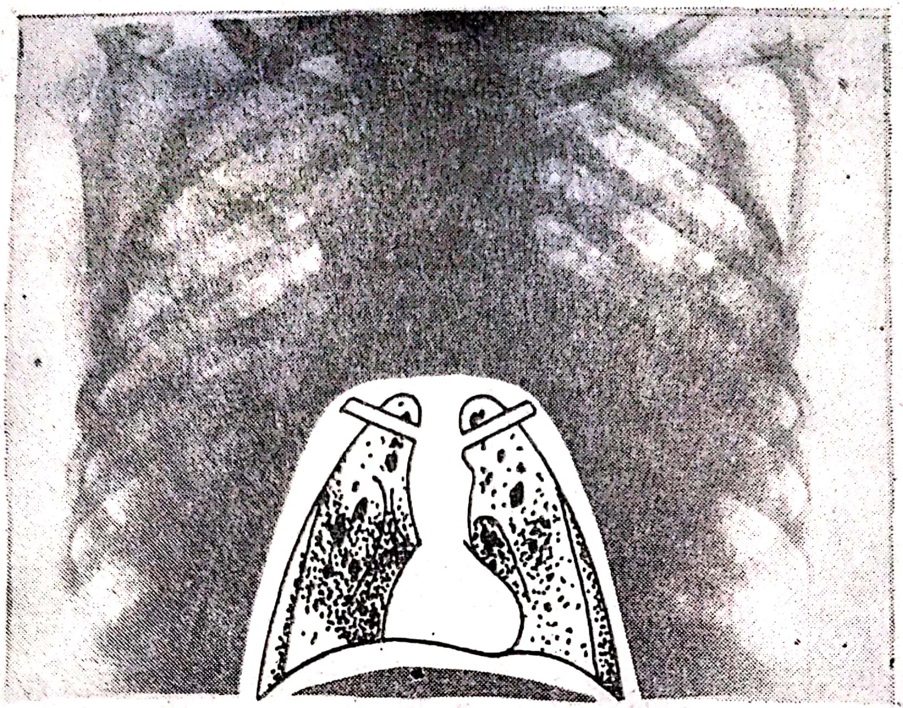


Fig. 12.43. — Boală Hodgkin stadiul IV B. Diseminare micronodulară generalizată. Pleurezie de mare cavitate bilaterală (colecția I. N. Balaban).

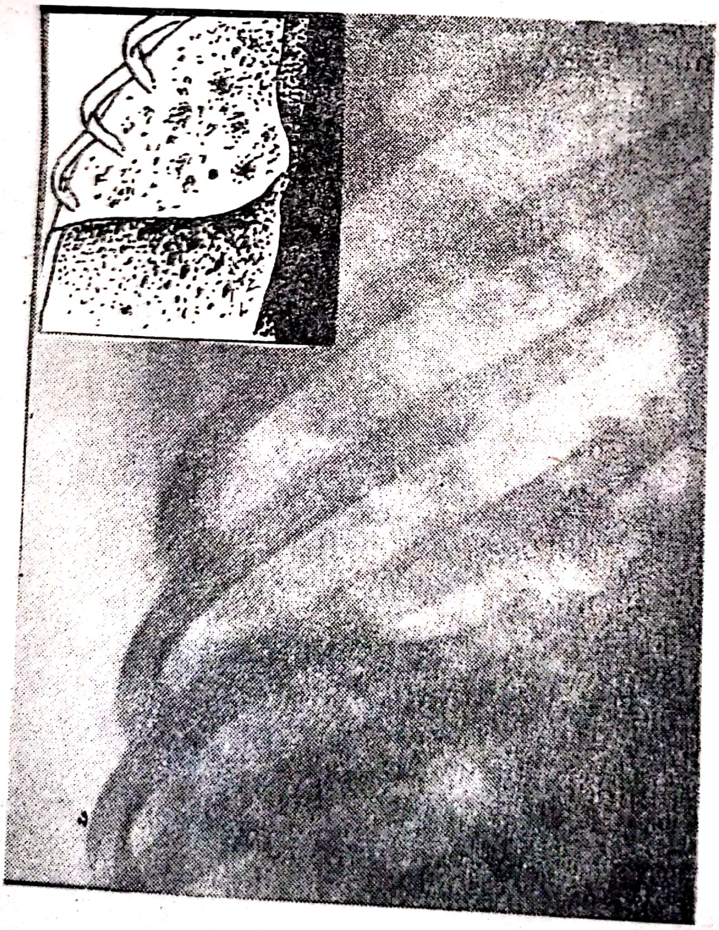


Fig. 12.44. — Același caz din fig. 12.40 Imagine mărită (colecția I. N. Balaban).

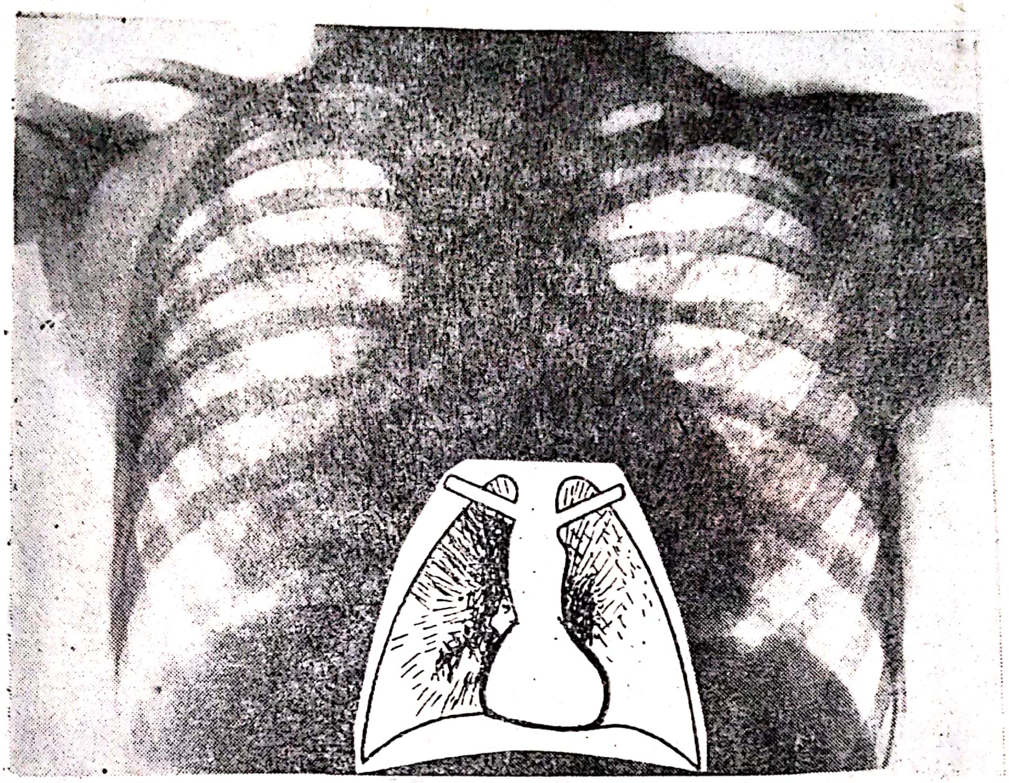


Fig. 12.45. — *Leucemie acută limfoblastică.* Diseminare micronodulară (colecția I. N. Balaban).

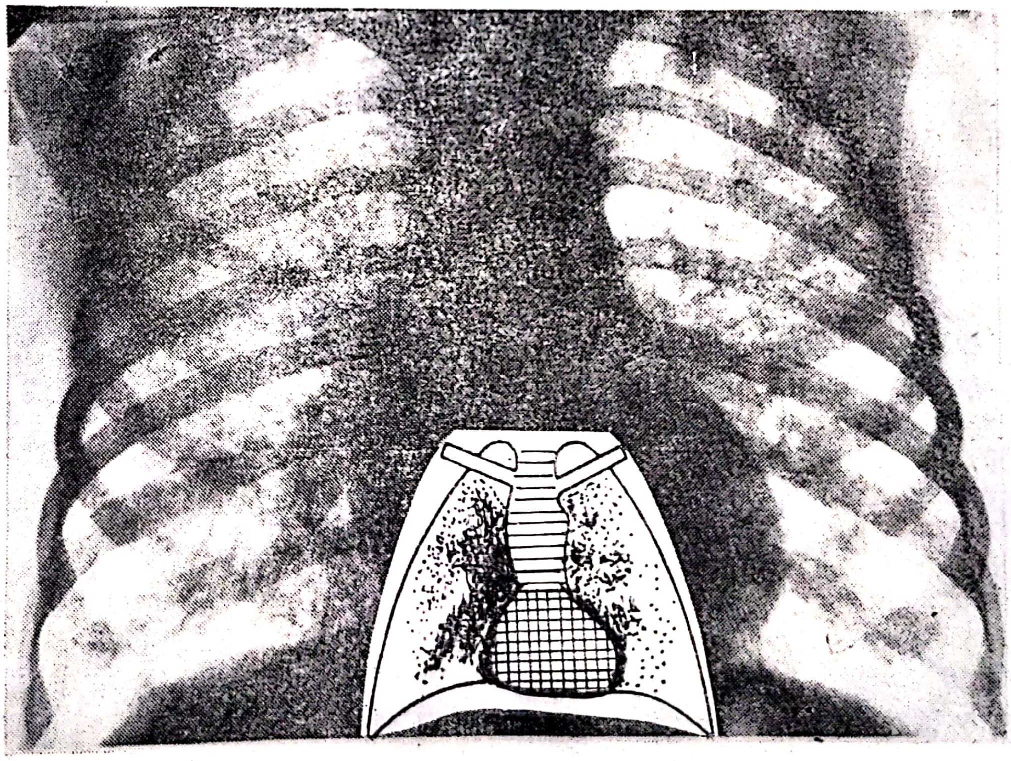


Fig. 12.46. — *Hemosideroză pulmonară esențială.* Aspect micronodular difuz, cu imagine pseudogranulică (colecția I. N. Balaban).

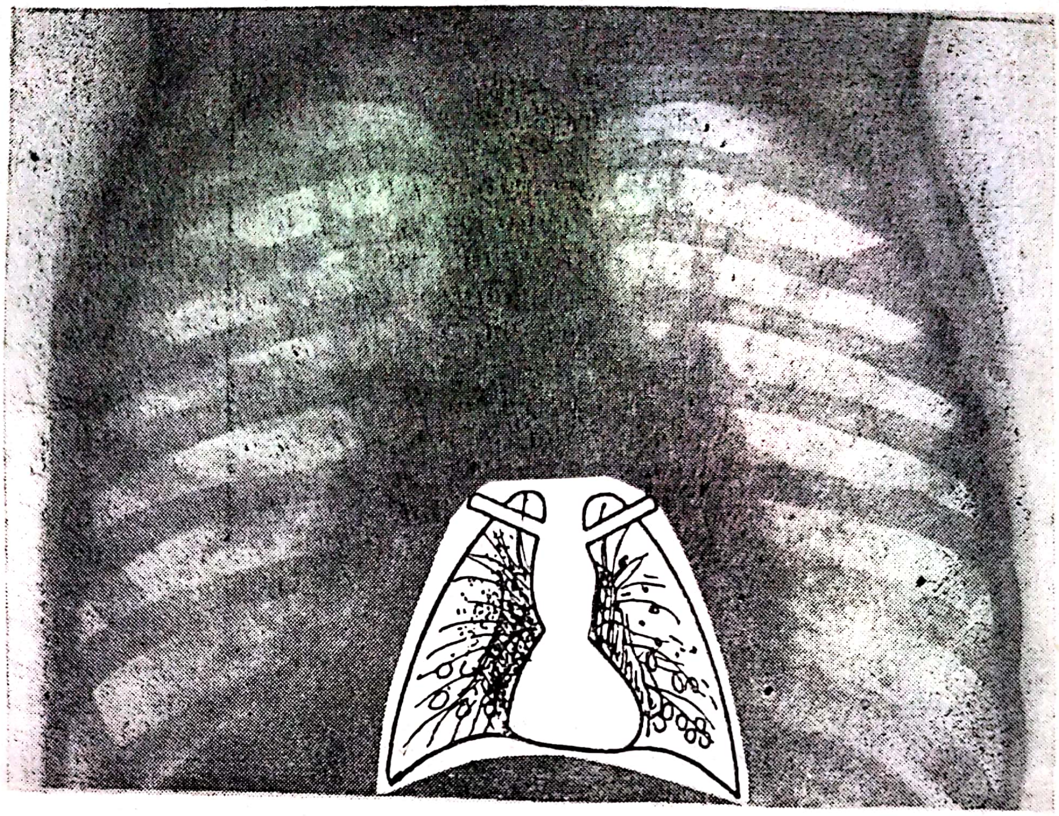


Fig. 12.47. — *Mucoviscidoză.* Aspect pseudogranulic (colecția I. N. Balaban).

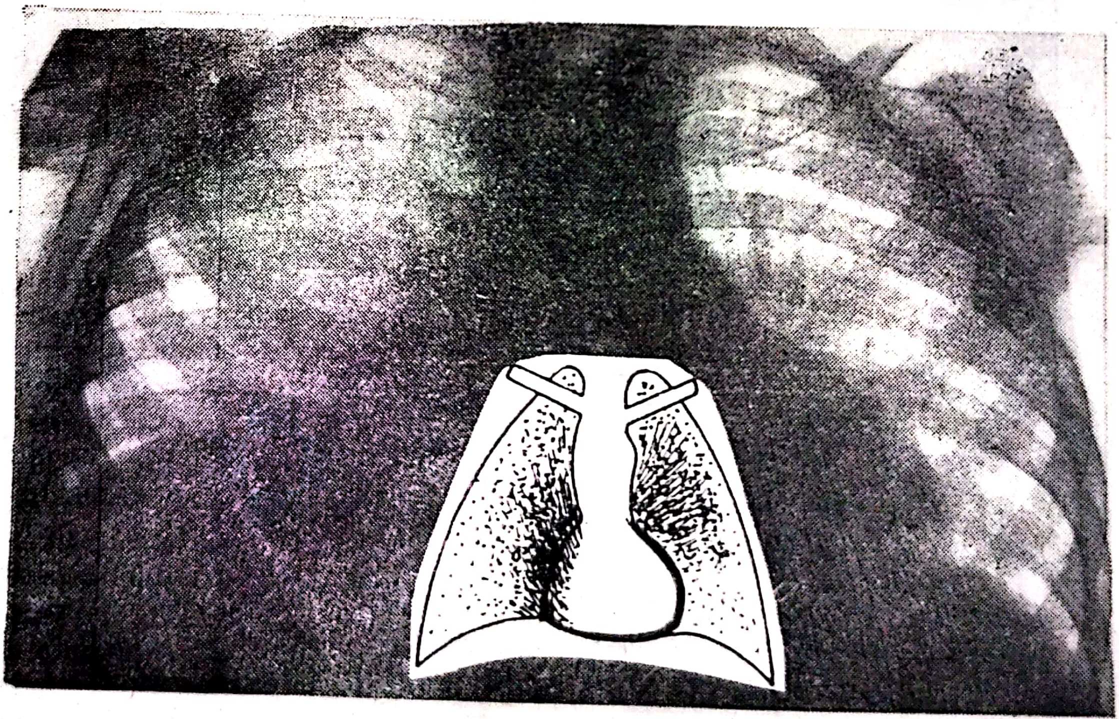


Fig. 12.48. — *Boala Neville-Niemann-Pick tip F* (boala „histiocitelor albastre ca marea“). Aspect pseudogranulic (colecția I. N. Balaban).

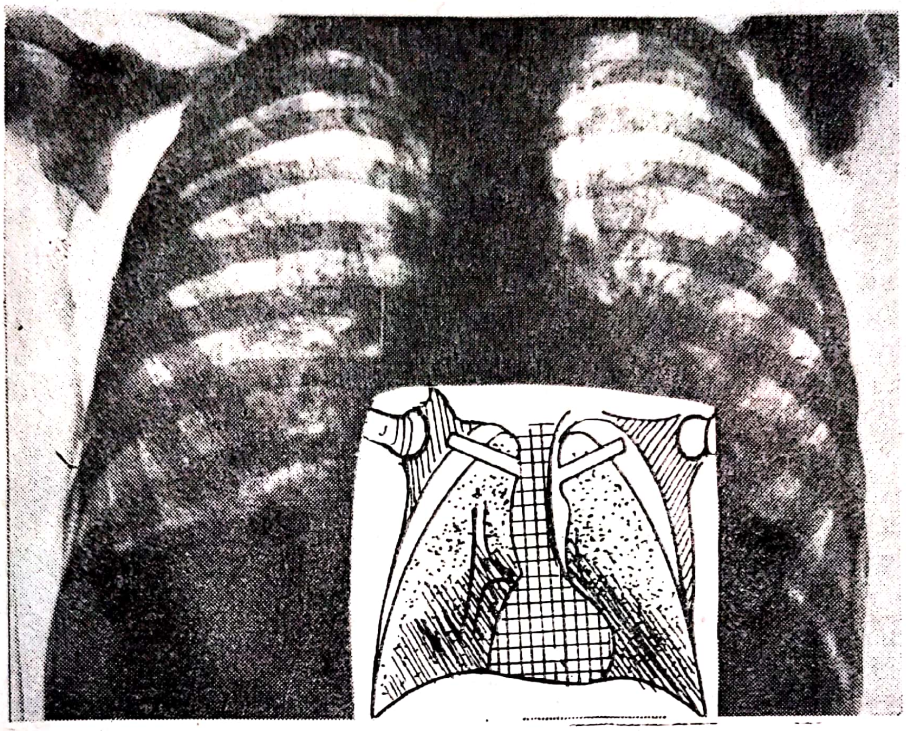


Fig. 12.49. — *Histiocitoza* X (forma acută generalizată : maladia Letterer-Siwe). Aspect pseudogranulic. Emfizem mediastinal și subcutanat (colecția I. N. Balaban).

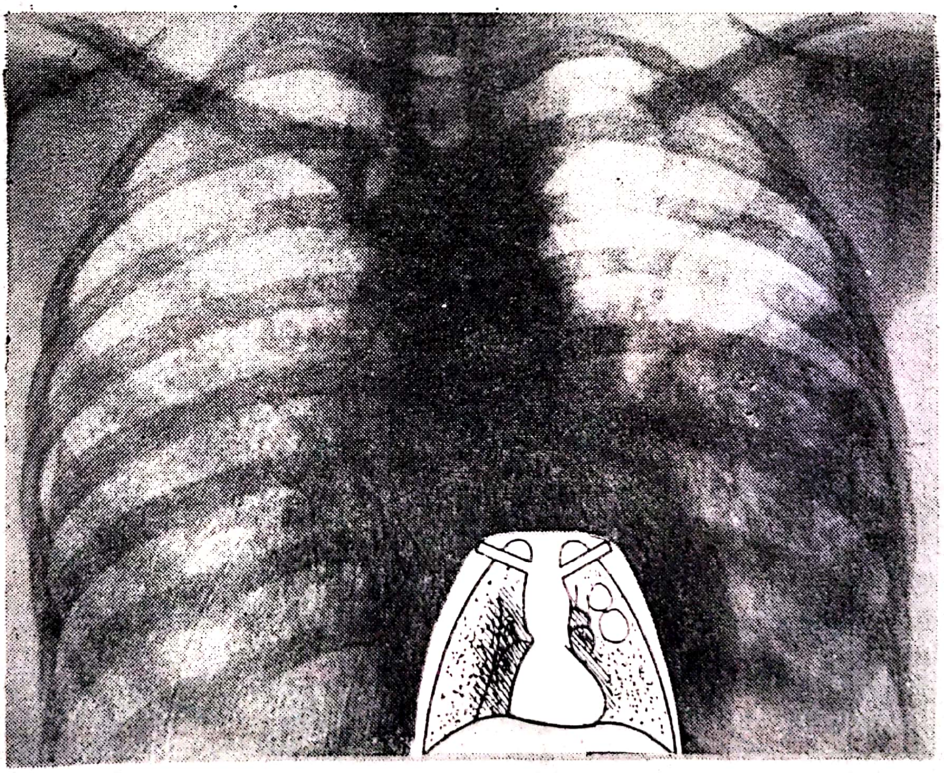


Fig. 12.50. — Histiocitoză X (forma cronică multifocală ; maladia Hand-Schüller-Christian). Aspect pseudogranulic. Imagini buloase în plămînul stîng (colecția I. N. Balaban).

În *perioada de stare*, se constată semne legate de localizările viscerale, mai ales semne respiratorii (tuse, dispnee moderată cu examen fizic pulmonar negativ, eventual un sindrom pleuretic patent). Se adaugă manifestările unor localizări extrapulmonare (peritoneale, osteoarticulare, renale).

Diagnosticul etiologic întîmpină aceleași dificultăți și se sprijină pe aceleași argumente, ca în forma precedentă, avînd de asemenea, de cele mai multe ori, ca punct de plecare o imagine pulmonară de diseminare micronodulară.

C **Granulia generalizată cronică (latentă, rece).** Este o formă complet *asimptomatică*, constituind o *descoperire radiologică* (miliară pulmonară). Tardiv, se pot regăsi unele manifestări secundare (peritonita plastică, aderențe pericardice etc.), care pot atrage retrospectiv atenția asupra diagnosticului etiologic. Indiferent de momentul descoperirii, *tratamentul* trebuie instituit sistematic, ținînd seama de posibilitatea unor diseminări ulterioare, eventual repetate sau grave.

B a) **Granuliile pulmonare acute.** Diseminarea granulică este *localizată exclusiv pulmonar*. Evoluția clinică este acută, iar manifestările extrapulmonare lipsesc. Se descriu 3 forme: *sufocantă*, *catarală* și *bronhopneumonică* (supurată). Frecvența lor este cu atît mai mare, cu cît vîrsta copilului este mai mică.

1) *Forma sufocantă (asfixiantă)* este cea mai tipică, realizînd un tablou de insuficiență respiratorie de extremă gravitate (febră, tuse, dispnee impresionantă, cianoză intensă, difuză), contrastînd cu examenul fizic pulmonar, care rămîne aproape constant negativ sau este minim (raluri bronșice, rare raluri subcrepitante). Gravitatea sindromului de insuficiență respiratorie se explică prin masivitatea diseminării miliare pulmonare, cu compromiterea severă a hematozei. Nodulii miliari nu confluează și, deși densitatea lor este foarte mare, ei rămîn histologic separați de teritorii pulmonare indemne, ceea ce explică negativitatea examenului fizic pulmonar.

Radiografia pulmonară este decisivă pentru diagnostic. Se constată un torace destins, cu coaste orizontalizate, diafragme coborîte și prezența (uneori greu vizibilă) a opacităților miliare, dens și uniform distribuite bilateral, pe un fond de hiperclaritate parenchimatoasă. Frecvent, se constată și adenopatia mediastinală. Deseori, sînt prezente și bule de emfizem. În sprijinul etiologiei tuberculoase, trebuie reținută extensia diseminărilor micronodulare, care ocupă ariile pulmonare în totalitate pînă la periferie, vîrfuri și baze.

Examenul bacteriologic (izolarea bK) și intradermoreacția la PPD (se ia în considerare prezența sau absența cicatricei vaccinale, miliarele tuberculoase fiind excepționale la vaccinați), confirmă diagnosticul, adăugînd și datele anamnestice (contactul tuberculos eventual).

Evoluția bolii netratate este rapid fatală, în insuficiența acută respiratorie. Tratamentului tuberculostatic trebuie să i se asocieze obligatoriu corticoterapia, alături de măsurile de reanimare respiratorie uzuale.

2) *Forma bronhopneumonică* de miliară pulmonară acută se distinge de precedenta prin faptul că leziunile miliare devin confluente, realizînd focare bronhopneumonice (fig. *12.51.*) decelabile atît clinic (sub-

În *perioada de stare*, se constată semne legate de localizările viscerale, mai ales semne respiratorii (tuse, dispnee moderată cu examen fizic pulmonar negativ, eventual un sindrom pleuretic patent). Se adaugă manifestările unor localizări extrapulmonare (peritoneale, osteoarticulare, renale).

Diagnosticul etiologic întîmpină aceleași dificultăți și se sprijină pe aceleași argumente, ca în forma precedentă, avînd de asemenea, de cele mai multe ori, ca punct de plecare o imagine pulmonară de diseminare micronodulară.

C **Granulia generalizată cronică (latentă, rece).** Este o formă complet *asimptomatică*, constituind o *descoperire radiologică* (miliară pulmonară). Tardiv, se pot regăsi unele manifestări secundare (peritonita plastică, aderențe pericardice etc.), care pot atrage retrospectiv atenția asupra diagnosticului etiologic. Indiferent de momentul descoperirii, *tratamentul* trebuie instituit sistematic, ținînd seama de posibilitatea unor diseminări ulterioare, eventual repetate sau grave.

B (a) **Granuliile pulmonare acute.** Diseminarea granulică este *localizată exclusiv pulmonar*. Evoluția clinică este acută, iar manifestările extrapulmonare lipsesc. Se descriu 3 forme: *sufocantă*, *catarală* și *bronhopneumonică* (supurată). Frecvența lor este cu atît mai mare, cu cît vîrsta copilului este mai mică.

1) *Forma sufocantă* (*asfixiantă*) este cea mai tipică, realizînd un tablou de insuficiență respiratorie de extremă gravitate (febră, tuse, dispnee impresionantă, cianoză intensă, difuză), contrastînd cu examenul fizic pulmonar, care rămîne aproape constant negativ sau este minim (raluri bronșice, rare raluri subcrepitante). Gravitatea sindromului de insuficiență respiratorie se explică prin masivitatea diseminării miliare pulmonare, cu compromiterea severă a hematozei. Nodulii miliari nu confluează și, deși densitatea lor este foarte mare, ei rămîn histologic separați de teritorii pulmonare indemne, ceea ce explică negativitatea examenului fizic pulmonar.

Radiografia pulmonară este decisivă pentru diagnostic. Se constată un torace destins, cu coaste orizontalizate, diafragme coborîte și prezența (uneori greu vizibilă) a opacităților miliare, dens și uniform distribuite bilateral, pe un fond de hiperclaritate parenchimatoasă. Frecvent, se constată și adenopatia mediastinală. Deseori, sînt prezente și bule de emfizem. În sprijinul etiologiei tuberculoase, trebuie reținută extensia diseminărilor micronodulare, care ocupă ariile pulmonare în totalitate pînă la periferie, vîrfuri și baze.

Examenul bacteriologic (izolarea bK) și intradermoreacția la PPD (se ia în considerare prezența sau absența cicatricei vaccinale, miliarele tuberculoase fiind excepționale la vaccinați), confirmă diagnosticul, adăugînd și datele anamnestice (contactul tuberculos eventual).

Evoluția bolii netratate este rapid fatală, în insuficiența acută respiratorie. Tratamentului tuberculostatic trebuie să i se asocieze obligatoriu corticoterapia, alături de măsurile de reanimare respiratorie uzuale.

2) *Forma bronhopneumonică* de miliară pulmonară acută se distinge de precedenta prin faptul că leziunile miliare devin confluente, realizînd focare bronhopneumonice (fig. *12.51.*) decelabile atît clinic (sub-

matitate, respirație suflantă, bronhofonie), cît și radiologic (opacități macronodulare diseminate cu aspect bronhopneumonic (bronhopneumonia hematogenă Dufour).

3) *Forma acută catarală* este similară formelor precedente, dar examenul fizic pulmonar este dominat de prezența și importanța semnelor de încărcare bronșică (raluri umede numeroase, diseminate). Tusea este frecventă, productivă. Examenul bronhoscopic evidențiază deseori una sau mai multe fistule gangliobronșice (Gerbeaux). Problemele de diagnostic sînt practic aceleași, ca în formele precedente. Sub aspect terapeutic se impune in plus, imediat ce starea copilului o permite, examenul bronhologic, aspirarea cazeum-ului, chiuretarea granuloamelor endobronșice etc.

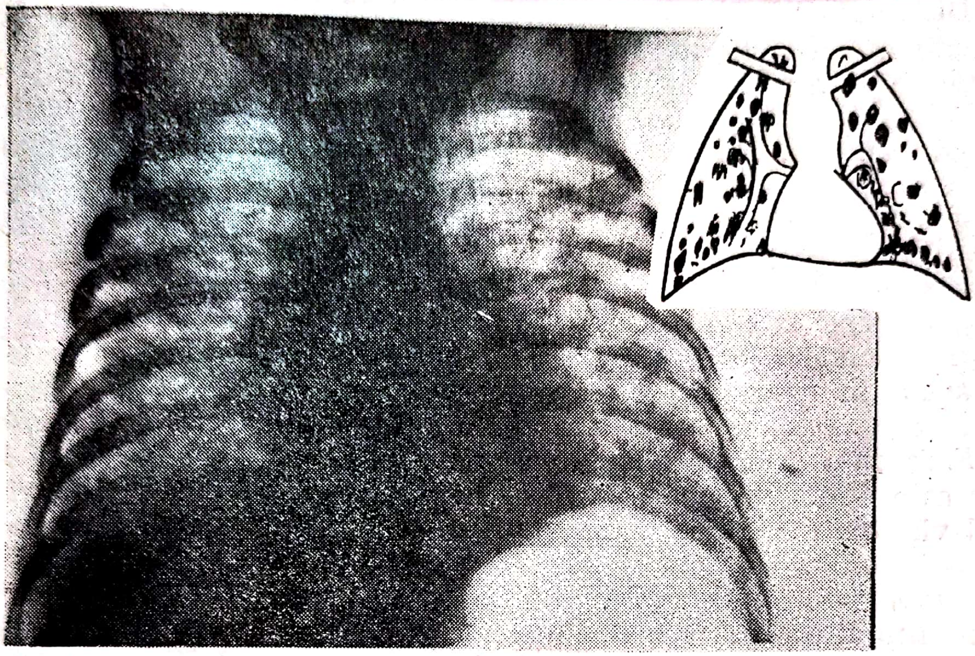


Fig. 12.51. — *Granulie, formă bronhopneumonică* (bronhopneumonia hematogenă Dufour) (colecția I. N Balaban).

(4) **Granulia pulmonară subacută.** Este tot o formă *localizată*. *Tabloul clinic* este *atenuat,* constînd în stare febrilă sau subfebrilitate, tuse, moderată dispnee sau cianoză. Examenul fizic pulmonar este negativ.

Radiografia pulmonară evidențiază prezența diseminărilor micronodulare, uneori foarte discrete, puțin invadante sau predominînd la nivelul vîrfurilor.

Evoluția este deseori benignă, prin resorbție sau prin fibroza leziunilor granulice.

Diagnosticul de afecțiune pulmonară este sugerat de starea febrilă și manifestările funcționale respiratorii. Diseminarea pulmonară miliară pe radiografie restrînge diagnosticul diferențial, orientînd spre etiologia tuberculoasă. Confirmarea se face prin *izolarea bK* și *intradermoreacția la PPD,* considerînd contextul epidemiologic și cicatricea vaccinală.

matitate, respirație suflantă, bronhofonie), cît și radiologic (opacități macronodulare diseminate cu aspect bronhopneumonic (bronhopneumonia hematogenă Dufour).

3) *Forma acută catarală* este similară formelor precedente, dar examenul fizic pulmonar este dominat de prezența și importanța semnelor de încărcare bronșică (raluri umede numeroase, diseminate). Tusea este frecventă, productivă. Examenul bronhoscopic evidențiază deseori una sau mai multe fistule gangliobronșice (Gerbeaux). Problemele de diagnostic sînt practic aceleași, ca în formele precedente. Sub aspect terapeutic se impune în plus, imediat ce starea copilului o permite, examenul bronhologic, aspirarea cazeum-ului, chiuretarea granuloamelor endobronșice etc.

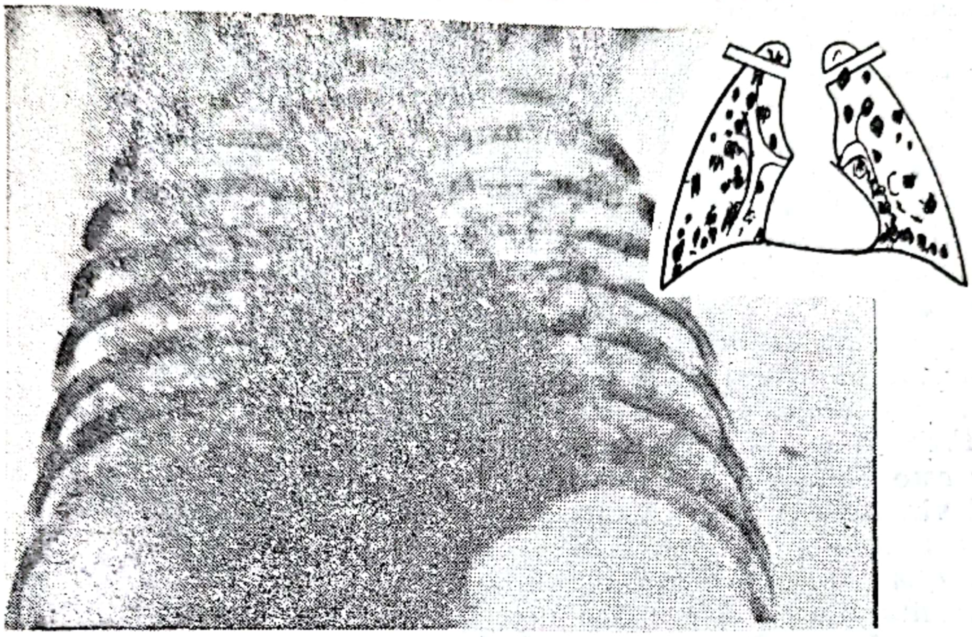


Fig. 12.51. — Granulie, formă bronhopneumonică (bronhopneumonia hematogenă Dufour) (colecția I. N Balaban).

Granulia pulmonară subacută. Este tot o formă *localizată. Tabloul clinic* este *atenuat,* constînd în stare febrilă sau subfebrilitate, tuse, moderată dispnee sau cianoză. Examenul fizic pulmonar este negativ.

Radiografia pulmonară evidențiază prezența diseminărilor micronodulare, uneori foarte discrete, puțin invadante sau predominînd la nivelul vîrfurilor.

Evoluția este deseori benignă, prin resorbție sau prin fibroza leziunilor granulice.

Diagnosticul de afecțiune pulmonară este sugerat de starea febrilă și manifestările funcționale respiratorii. Diseminarea pulmonară miliară pe radiografie restrînge diagnosticul diferențial, orientînd spre etiologia tuberculoasă. Confirmarea se face prin *izolarea bK* și *intradermoreacția la PPD,* considerînd contextul epidemiologic și cicatricea vaccinală.

ⓒ Granulia pulmonară cronică (*granulia pulmonară „rece“*, Assmann, 1913). Este o *formă localizată*, complet *asimptomatică* clinic, singura expresie fiind *imaginea radiografică*. Evoluţia este cronică, deseori spre vindecare. Şi în această formă producerea de noi diseminări cu alură eventual gravă este oricînd posibilă, tratamentul fiind deci obligatoriu.

ⓓ **Diseminările minime ale vîrfurilor pulmonare.** Acestea sînt strict *localizate* în teritoriile apicale ale unuia sau ambilor plămîni, cu punct de plecare la nivelul leziunilor cazeoase ganglionare din cadrul tuberculozei primare, realizate pe cale limfohematogenă (se admite şi posibilitatea, sugerată de Aschoff, a producerii lor prin reinfecţie). Momentul diseminării trece neobservat clinic, leziunile constituind o *descoperire radiologică*, de obicei într-un moment cînd acestea sînt inactive şi fibroase.

Radiologic, sînt microopacităţi de tonalitate subcostală, uneori impregnate calcar. Cel mai des, sînt localizate la vîrful plămînului drept, vizibile la nivelul primelor spaţii intercostale. Numărul lor este mic, nedepăşind în general 2—3 decît în rare cazuri. Se produc de obicei tardiv, în perioada „postprimară“ (la aprox. 2 ani de la primoinfecţie).

Frecvenţa cu care pot fi descoperite pe radiografiile făcute întîmplător este apreciată la 2—3% din acestea, cele mai multe cazuri interesînd vîrstele mari ale copilăriei. Alte statistici (Hehlinger) dau o frecvenţă a leziunilor minime de 22%, la copii şi tineri.

Importanţa lor rezidă în rolul atribuit în ftiziogeneză, fiind cunoscute în literatură ca focare Simon (fig. *12.52.*), focare Sergent, focare Abricosov, focare Lange, focare Malmros-Hedwall, leziuni minime etc. Fără a putea explica în toate cazurile mecanismul patogen al tuberculozei secundare, focarele nodulare apicale minime răspund totuşi de cele mai multe dintre acestea, prin mecanisme de reactivare tardivă de tip bronşiolită cazeoasă, care prin propagare apicocaudală dau naştere infiltratelor precoce subapicale sau la distanţă, care caracterizează etapele iniţiale ale tuberculozei secundare.

Tratamentul leziunilor minime active se face conform schemelor utilizate pentru formele de tuberculoză primară benignă. Toate celelalte forme se tratează ca şi formele extensiv cazeoase (vezi *12.2.2.3.6.*), exceptînd formele apărute la pubertate şi adolescenţă, care vor fi discutate separat.

12.2.2.4. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ PRIMARĂ (valoarea comparativă a diferitelor criterii de diagnostic)

Sub acest aspect, se pot pune mai multe probleme, şi anume :

— diagnosticul de tuberculoză ca atare ;

— diagnosticul de stadiu al bolii (tuberculoză primară sau secundară) şi forma clinică ;

— diagnosticul funcţional respirator ;

— diagnosticul de activitate-evolutivitate a leziunilor ;

— diagnosticul unor sechele sau complicaţii ;

— diagnosticul unor boli asociate, complicaţii, sechele etc.

Locul cel mai important îl deţine diagnosticul de boală, întrucît el constituie premisa obligatorie a tratamentului. Prezenţa manifestăc

Granulia pulmonară cronică (*granulia pulmonară „rece"*, Assmann, 1913). Este o *formă localizată*, complet *asimptomatică* clinic, singura expresie fiind *imaginea radiografică*. Evoluţia este cronică, deseori spre vindecare. Şi în această formă producerea de noi diseminări cu alură eventual gravă este oricînd posibilă, tratamentul fiind deci obligatoriu.

d

Diseminările minime ale vîrfurilor pulmonare. Acestea sînt strict *localizate* în teritoriile apicale ale unuia sau ambilor plămîni, cu punct de plecare la nivelul leziunilor cazeoase ganglionare din cadrul tuberculozei primare, realizate pe cale limfohematogenă (se admite şi posibilitatea, sugerată de Aschoff, a producerii lor prin reinfecţie). Momentul diseminării trece neobservat clinic, leziunile constituind o *descoperire radiologică*, de obicei într-un moment cînd acestea sînt inactive şi fibroase.

Radiologic, sînt microopacităţi de tonalitate subcostală, uneori impregnate calcar. Cel mai des, sînt localizate la vîrful plămînului drept, vizibile la nivelul primelor spaţii intercostale. Numărul lor este mic, nedepăşind în general 2—3 decît în rare cazuri. Se produc de obicei tardiv, în perioada „postprimară" (la aprox. 2 ani de la primoinfecţie).

Frecvenţa cu care pot fi descoperite pe radiografiile făcute întîmplător este apreciată la 2—3% din acestea, cele mai multe cazuri interesînd vîrstele mari ale copilăriei. Alte statistici (Hehlinger) dau o frecvenţă a leziunilor minime de 22%, la copii şi tineri.

Importanţa lor rezidă în rolul atribuit în ftiziogeneză, fiind cunoscute în literatură ca focare Simon (fig. *12.52.*), focare Sergent, focare Abricosov, focare Lange, focare Malmros-Hedwall, leziuni minime etc. Fără a putea explica în toate cazurile mecanismul patogen al tuberculozei secundare, focarele nodulare apicale minime răspund totuşi de cele mai multe dintre acestea, prin mecanisme de reactivare tardivă de tip bronşiolită cazeoasă, care prin propagare apicocaudală dau naştere infiltratelor precoce subapicale sau la distanţă. care caracterizează etapele iniţiale ale tuberculozei secundare.

Tratamentul leziunilor minime active se face conform schemelor utilizate pentru formele de tuberculoză primară benignă. Toate celelalte forme se tratează ca şi formele extensiv cazeoase (vezi *12.2.2.3.6.*), exceptînd formele apărute la pubertate şi adolescenţă, care vor fi discutate separat.

12.2.2.4. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ PRIMARĂ (valoarea comparativă a diferitelor criterii de diagnostic)

Sub acest aspect, se pot pune mai multe probleme, şi anume :

— diagnosticul de tuberculoză ca atare ;

— diagnosticul de stadiu al bolii (tuberculoză primară sau secundară) şi forma clinică ;

— diagnosticul funcţional respirator ;

— diagnosticul de activitate-evolutivitate a leziunilor ;

— diagnosticul unor sechele sau complicaţii ;

— diagnosticul unor boli asociate, complicaţii, sechele etc.

Locul cel mai important îl deţine diagnosticul de boală, întrucît el constituie premisa obligatorie a tratamentului. Prezenţa manifestărilor clinice și a datelor paraclinice (radiologice, bronhologice) deosebesc tuberculoza-boală de simplă infecție tradusă exclusiv biologic (IDR).

Asocierea manifestărilor clinice și radiologice, cu o reacție pozitivă la PPD, constituie principalele argumente ale diagnosticului pozitiv, în cele mai multe cazuri la copil, la care izolările de bK sînt rare.

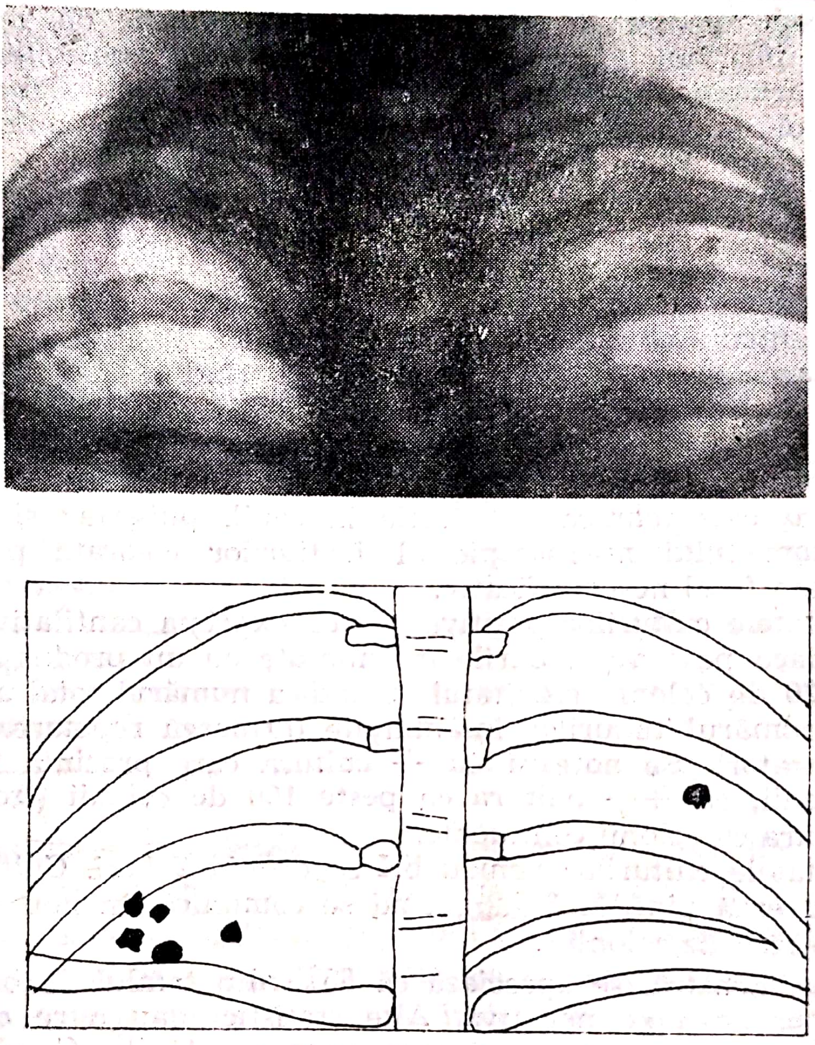


Fig. 12.52. — Focare Simon (colecția I. N. Balaban).

Aceasta, însă, cu condiția de a exclude o alergie vaccinală sigură, excluzînd aspecte clinice și radiologice similare, dar cu etiologie diferită (de exemplu, opacități netuberculoase la primoinfectați).

12.2.2.4.1. DIAGNOSTICUL BACTERIOLOGIC

Un diagnostic cert de tuberculoză presupune, în principiu, *confirmarea bacteriologică* prin baciloscopie pozitivă.

Un astfel de concept, cuprins și în indicațiile O.M.S., chiar dacă dă satisfacție, din punct de vedere epidemiologic, conduce inerent la ignorarea unui număr important de cazuri de tuberculoză cu baciloscopie negativă.

Există diferențe semnificative între rezultatele pozitive, obținute prin diverse metode de recoltare, și examinare, aceste metode avînd ca atare randamente diferite. Randamentul acestor metode poate fi modificat de momentul recoltării, durata recoltării și de alți factori.

La copiii sub vîrsta de 11—12 ani, la care recoltarea sputei nu este posibilă, recoltarea prin *bronhoscopie* sau prin *tubaj gastric* se impune drept tehnică de elecție. *Aspiratul bronșic* dă rezultate net superioare tubajului gastric, dar metoda are o accesibilitate redusă. *Tamponul laringian*, ca metodă de recoltare, dă rezultate slabe.

La copiii în vîrstă de 12—19 ani, cu tuberculoză pulmonară primară sau secundară, *recoltarea sputei* asigură singură 95—100% diagnosticul bacteriologic, fiind net superioară recoltării prin celelalte metode de recoltare (Toma Vidaeff, 1976).

Indiferent de vîrsta și de stadiul bolii, se recomandă — pe cît posibil — recoltarea produsului patologic înainte de instituirea tratamentului, pentru a obține cît mai multe rezultate pozitive.

Repetarea recoltării mai multe zile la rînd este o măsură indispensabilă, pentru creșterea randamentului investigației bacteriologice, și anume : 3 zile la internare și 2 zile în timpul spitalizării (preferabil după o întrerupere de 2—3 zile).

Cultura este tehnica de elecție la copil, pubertar și adolescent, aportul examenului microscopic al frotiurilor colorate prin metoda Ziehl-Neelsen fiind nesemnificativ.

Rezultatele culturilor pozitive se vor exprima cantitativ, în modul următor : dacă pe toate tuburile însămînțate cu un produs se dezvoltă între 1 și 20 de colonii, rezultatul va indica numărul total al coloniilor dezvoltate/numărul tuburilor însămînțate (urmează repetarea examenului de laborator). Se notează cu + cultura care prezintă între 21 și 100 de colonii, cu ++ cultura cu peste 100 de colonii (izolate) și cu +++ cultura cu colonii confluente.

Rezultatele culturilor pentru bK se dau la 2 luni. Culturile negative se păstrează pînă la 3 luni, cînd se comunică un nou rezultat, în cazul dezvoltării de colonii.

În țara noastră, se apreciază că 35% din totalul de bolnavi confirmați ca baciloscopie negativă. Alte statistici dau cifre de pozitivitate a baciloscopiei la copil după cum urmează : 41,8% (Gaudier), 36,5% (Gilly), 20% (Duțan și colab.) ; după Gerbeaux, 2,2% pentru toate cazurile, și peste 70%, în caz de fistulă gangliobronșică.

Cînd există suficiente argumente de diagnostic (anamnestic, clinic, radiologic, biologic), acesta nu trebuie condiționat de criteriul bacteriologic, orice altă atitudine conducînd la pierderea diagnosticului într-un număr important de cazuri.

Culturile sînt obligatorii și pentru *tipizarea bK* (în țara noastră, în 8% din culturile pozitive se dezvoltă micobacterii atipice : fotocromogeni, scotocromogeni și nefotocromogeni, de tip aviar), ca și pentru *testarea sensibilității la tuberculostatice* (o proporție de 10% sînt bK rezistenți la indivizii nou-infectați din țara noastră).

Pe buletinele cu rezultatul culturilor de bK este obligatoriu să se menționeze data recoltării (însămînțării) produsului, pentru a se putea utiliza corect rezultatele în diagnostic și în urmărirea eficienței chimioterapiei.

Pentru țara noastră, s-au precizat următoarele *criterii de chimiorezistență* (tabelul *12.I.*) (Buletinul M.S. nr. 2/1982, p. 68).

Tabelul 12.1

Criterii de chimiorezistență

Tuberculo statice	*Concentrația critică* (µg/ml)	*Proporția critică* (%)
Izoniazidă	0,2 1	1 0,1
Streptomicină	4 10	10 1
Cicloserină	25	50—100
Kanamicină	20	10
Rifampicină	20 40	1 1
Etambutol	2 5	1 0,1
Pirazinamidă	2	10
Etionamidă	20	20

Interpretarea rezultatelor se face după 21 de zile de incubare. În metoda concentrațiilor absolute, se exprimă rezistența în funcție de concentrația tuberculostaticului în tubul în care s-a observat creșterea.

Se utilizează următoarea notație (ca și pentru culturi) : +++ = creștere confluentă ; ++ = colonii izolate, numeroase, care nu pot fi numărate ; + = între 20 și 100 de colonii, sub 20 de colonii se va arăta numărul acestora) ; 0 = lipsă de dezvoltare.

Nu vor fi considerate satisfăcătoare testările la care pe mediile martor nu s-au dezvoltat cel puțin 50 de colonii. În acest caz, citirea se face după tehnica proporțiilor.

Sînt considerate *rezistente* tulpinile, care prezintă o dezvoltare identică pe mediile de cultură cu tuberculostatice și pe mediile martor ; sînt *parțial rezistente* tulpinile, care s-au dezvoltat în număr redus de colonii pe mediile cu tuberculostatice, față de mediile martor ; sînt *sensibile* tulpinile, care nu se dezvoltă pe mediile cu tuberculostatice sau dau un număr redus de colonii (sub 20), reprezentînd 1% din numărul de colonii de pe mediile martor.

12.2.2.4.2. CRITERIUL BIOLOGIC AL DIAGNOSTICULUI

În prezența criteriului bacteriologic, *intradermoreacția pozitivă la PPD* rămîne în cele mai multe cazuri argumentul principal al diagnosticului pozitiv.

Valoarea intradermoreacției nu este însă absolută. Astfel, în Europa și S.U.A. s-a putut stabili că testarea tuberculinică în masă (2 u. PPD) poate evidenția 3 tipuri principale de reacții : reacții intens pozitive, reacții slabe, negative (sub 5 mm sau de 5—9 mm) și reacții absente.

Reacțiile pozitive, mai ales cele intens pozitive, apar numai în 2 situații : *tuberculoză* sau *vaccinare recentă.* Este deci esențial să se țină seama de contextul epidemiologic (proveniența din mediu bacilar), de data ultimei vaccinări BCG și de prezența sau absența cicatricei vaccinale. Diagnosticul pozitiv nu poate fi conceput fără considerarea acestor elemente, alături de examenul clinic și radiologic și urmărirea sistematică.

Dacă vaccinarea este certă, protecția antibacilară este de 73% și infecția tuberculoasă este mai puțin probabilă. Chiar amplificarea bruscă a alergiei cutanate la o persoană vaccinată nu semnifică obligatoriu infecția și atitudinea recomandată de Gerbeaux este de a acorda încredere în valabilitatea vaccinării, cu obligația însă ca bolnavul să fie urmărit foarte atent. În practică, amplificarea bruscă a alergiei tuberculinice la vaccinați, trebuie însă în toate cazurile să pună problema unei posibile primoinfecții.

O *reacție intens pozitivă,* la un subiect clinic și radiologic normal, a cărui vaccinare BCG este dubioasă, implică 2 atitudini posibile :

— fie supravegherea sistematică riguroasă, clinică. biologică, radiologică, în vederea depistării primelor semne de evolutivitate ;

— fie chimioprofilaxia sistematică, aceasta prezentînd avantajul reducerii semnificative (de pînă la 7 ori) a riscurilor de apariție a diseminărilor și a extensiilor cazeoase (miliară, meningită, pleurezie, tuberculoză cazeoasă extensivă, ftizie).

O reacție pozitivă cu viraj recent cunoscut face obligatorie chimioprofilaxia.

Reacțiile negative, cu diametrul sub 9 mm, traduc cel mai frecvent o vaccinare veche sau, mult mai rar, o infecție cu micobacterii atipice.

Infecțiile cu *micobacterii atipice* (altă dată denumite bacili paratuberculoși) merită cîteva comentarii, dată fiind ubicuitatea lor și frecvența infecțiilor inaparente. Sînt bacili acido-alcoolo-rezistenți, ușor de confundat cu bK pe frotiul colorat Ziehl-Neelsen. Fac parte din familia *Mycobacteriaceae*, genul *Mycobacterium*, ca și *Mycobacterium tuberculosis.*

Sînt cunoscute în prezent următoarele 4 grupuri de micobacterii atipice :

— fotocromogeni *(M. kansasii)* ;
— scotocromogeni *(M. scrofulaceum)* ;
— nefotocromogeni *(M. avium)* ;
— cu creștere rapidă *(M. minetti).*

12.2.2.4.2. CRITERIUL BIOLOGIC AL DIAGNOSTICULUI

În prezența criteriului bacteriologic, *intradermoreacția pozitivă la PPD* rămîne în cele mai multe cazuri argumentul principal al diagnosticului pozitiv.

Valoarea intradermoreacției nu este însă absolută. Astfel, în Europa și S.U.A. s-a putut stabili că testarea tuberculinică în masă (2 u. PPD) poate evidenția 3 tipuri principale de reacții : reacții intens pozitive, reacții slabe, negative (sub 5 mm sau de 5—9 mm) și reacții absente.

Reacțiile pozitive, mai ales cele intens pozitive, apar numai în 2 situații : *tuberculoză* sau *vaccinare recentă*. Este deci esențial să se țină seama de contextul epidemiologic (proveniența din mediu bacilar), de data ultimei vaccinări BCG și de prezența sau absența cicatricei vaccinale. Diagnosticul pozitiv nu poate fi conceput fără considerarea acestor elemente, alături de examenul clinic și radiologic și urmărirea sistematică.

Dacă vaccinarea este certă, protecția antibacilară este de 73% și infecția tuberculoasă este mai puțin probabilă. Chiar amplificarea bruscă a alergiei cutanate la o persoană vaccinată nu semnifică obligatoriu infecția și atitudinea recomandată de Gerbeaux este de a acorda încredere în valabilitatea vaccinării, cu obligația însă ca bolnavul să fie urmărit foarte atent. În practică, amplificarea bruscă a alergiei tuberculinice la vaccinați, trebuie însă în toate cazurile să pună problema unei posibile primoinfecții.

O *reacție intens pozitivă*, la un subiect clinic și radiologic normal, a cărui vaccinare BCG este dubioasă, implică 2 atitudini posibile :

1 — fie supravegherea sistematică riguroasă, clinică, biologică, radiologică, în vederea depistării primelor semne de evolutivitate ;

2 — fie chimioprofilaxia sistematică, aceasta prezentînd avantajul reducerii semnificative (de pînă la 7 ori) a riscurilor de apariție a diseminărilor și a extensiilor cazeoase (miliară, meningită, pleurezie, tuberculoză cazeoasă extensivă, ftizie).

O reacție pozitivă cu viraj recent cunoscut face obligatorie chimioprofilaxia.

Reacțiile negative, cu diametrul sub 9 mm, traduc cel mai frecvent o vaccinare veche sau, mult mai rar, o infecție cu micobacterii atipice.

Infecțiile cu *micobacterii atipice* (altă dată denumite bacili paratuberculoși) merită cîteva comentarii, dată fiind ubicuitatea lor și frecvența infecțiilor inaparente. Sînt bacili acido-alcoolo-rezistenți, ușor de confundat cu bK pe frotiul colorat Ziehl-Neelsen. Fac parte din familia *Mycobacteriaceae*, genul *Mycobacterium*, ca și *Mycobacterium tuberculosis*.

Sînt cunoscute în prezent următoarele 4 grupuri de micobacterii atipice :

— fotocromogeni *(M. kansasii)* ;
— scotocromogeni *(M. scrofulaceum)* ;
— nefotocromogeni *(M. avium)* ;
— cu creștere rapidă *(M. minetti)*.

Aceste micobaterii atipice se disting de *M. tuberculosis* prin criterii bacteriologice, biochimice, enzimatice, serologice, imunologice, ca și prin rezistența lor la tratamentul tuberculostatic obișnuit.

Micobacteriile atipice produc la om: adenite cervicofaciale, infecții cutanate (infecții de piscină, evoluînd ca papule eritematoase la ulcerare, cu vindecare lentă în 3—9 luni), afecțiuni pulmonare similare tuberculozelor ulcerocazeoase (cazuri rare), infecții inaparente (cazurile cele mai frecvente).

În absența izolărilor bacteriologice, cu tipizarea micobacteriei, infecția inaparentă se traduce exclusiv printr-o ușoară reacție la tuberculină, care nu depășește 5—9 mm. Criteriul sigur de diagnostic îl constituie reacția intens pozitivă la senzitinele specifice, net superioară reacției la PPD, sau izolarea și tipizarea micobacteriei.

Micobacteriile atipice, avînd antigene proteice comune cu bK determină reacții pozitive slabe la PPD, care trebuie discutate numai ținînd seama de data vaccinării (putînd fi date în egală măsură de vaccinările vechi), precum și de argumentele care permit eventual afirmarea unei infecții cu micobacterii atipice. Infecția cu bK este, în acest caz, puțin probabilă.

Reacțiile absente la PPD traduc în principiu un organism neinfectat. Cînd există dubii și se pune în discuție o anergie cutanată (malnutriție severă, boli anergizante, corticoterapie etc.), la un organism infectat, testul cu BCG va putea dovedi infecția, realizînd în a 7-a zi o reacție specifică de tipul fenomenului Koch.

12.2.2.4.3. VALOAREA DE DIAGNOSTIC A CONTEXTULUI EPIDEMIOLOGIC (noțiunea de contact)

Numai în 50% din cazurile de copii bolnavi, sursa contagiunii este cunoscută. Cînd contactul este familial, școlar etc. și este foarte strîns, valoarea lui de diagnostic este considerabilă.

Existența contactului cunoscut (de ex. un părinte bolnav), la un copil cu IDR pozitivă și fără alte modificări, constituie o indicație de chimioprofilaxie (secundară).

Existența contactului cunoscut, dar cu reacții negative, în special copii de 0—3 ani sau nou-născuți din mame tuberculoase, constituie indicație de chimioprofilaxie (primară).

12.2.2.5. PROGNOSTICUL TUBERCULOZEI PRIMARE

În țara noastră, *prognosticul vital imediat* al tuberculozei primare la copil este foarte bun, mortalitatea fiind aproape nulă. Rarele cazuri cu evoluție fatală sînt date în prezent de meningita tuberculoasă. Celelalte forme cu prognostic imediat grav, cum sînt granuliile și formele cazeoase extensive, au devenit excepționale. ①

Prognosticul îndepărtat este și el bun, cu 2 riscuri: acela al reactivărilor tardive și al leziunilor sechelare.

②

Riscul de meningită tuberculoasă, principala cauză de moarte în tuberculoza primară a copilului, în prezent, poate fi apreciat ţinînd seama că numai 50% din aceşti copii au o imagine pulmonară evocatoare (de aici, importanţa depistării formelor nemanifeste). Chimioprofilaxia sistematică a copiilor cu IDR pozitivă, reduce de 7 ori riscurile complicaţiilor tuberculoase imediate şi tardive. Cu toate acestea, unele statistici arată că numai 35% dintre cazurile justificate sînt supuse unei chimioprofilaxii sistematice.

Sechelele tuberculozei primare pot fi sistematizate în felul următor : sechele ganglio-bronho-parenchimatoase, sechele mediastinale şi forme particulare (în funcţie de tipul anatomic al tuberculozei primare).

① *Sechele ganglio-bronho-parenchimatoase :*

1 — Bronşiectaziile (fig. *12.53., 12.54.*) ating o frecvenţă de 50% din cazurile, prezentînd opacităţi segmentare, şi de 70—77% din cazurile în care fistula gangliobronşică este confirmată bronhoscopic (Jeune).

2 — Stenozele bronşice au o frecvenţă de 30% din cazuri (Gilly).

3 — Calcificările pulmonare (fig. *12.55.*) au o frecvenţă de 26%, iar cele ganglionare de 13%, fiecare dintre acestea antrenînd în 5% din cazuri manifestări tardive de intoleranţă (Favez, Maillard), traduse printr-o simptomatologie clinico-radiologică proprie. În aprox. 1/3 din cazuri au o toleranţă clinică perfectă ; în rest, se manifestă prin infecţii bronşice recidivante, supuraţie bronşică, hemoptizii, focare pulmonare, migrare de bronholiţi (excepţional) etc.

Frecvenţa reală a acestor sechele a putut fi apreciată abia în ultimii ani, prin studii sistematice bronhologice (bronhoscopie, bronhografie), radiotomografice, arteriografice, izotopice.

② *Sechelele mediastinale* : diverticuli traheali sau bronşici, diverticuli traheoesofagieni, persistenţa unor traiecte fistuloase (fistule „oarbe“, care tardiv pot degenera malign), compresiuni nervoase (frenic, recurent), compresiuni vasculare (vena cavă şi excepţional artera pulmonară). Toate acestea sînt rare la copil, interesînd viitorul îndepărtat al bolnavului, ele fiind bine cunoscute în prezent la adult.

③ În funcţie de tipul anatomic particular al tuberculozei primare la copil, trebuie semnalat riscul sechelelor pleurale, în cazul pleureziilor, cînd tratamentul corticoid este instituit tardiv sau nu se face.

Infiltratele perifocale vindecate lasă deseori în urmă modificări bronşice parietale şi de angulaţie a „evantaiului“ bronşic, constituind un factor mecanic de infecţii tardive.

Zonele granulomatoase şi fibroase, care înlocuiesc odată cu vindecarea vechile focare tuberculoase, prezintă o bogată vascularizaţie sistemică, constituind sursa unor hemoptizii tardive.

Cazurile vindecate de granulie nu lasă la copil sechele (resorbţie). La adult, sînt semnalate fibroze multiple, antrenînd leziuni de emfizem, cu posibilitatea de evoluţie la insuficienţă respiratorie cronică.

Riscul de meningită tuberculoasă, principala cauză de moarte în tuberculoza primară a copilului, în prezent, poate fi apreciat ţinînd seama că numai 50% din aceşti copii au o imagine pulmonară evocatoare (de aici, importanţa depistării formelor nemanifeste). Chimioprofilaxia sistematică a copiilor cu IDR pozitivă, reduce de 7 ori riscurile complicaţiilor tuberculoase imediate şi tardive. Cu toate acestea, unele statistici arată că numai 35% dintre cazurile justificate sînt supuse unei chimioprofilaxii sistematice.

Sechelele tuberculozei primare pot fi sistematizate în felul următor : sechele ganglio-bronho-parenchimatoase, sechele mediastinale şi forme particulare (în funcţie de tipul anatomic al tuberculozei primare).

1 *Sechele ganglio-bronho-parenchimatoase :*

— Bronşiectaziile (fig. *12.53., 12.54.)* ating o frecvenţă de 50% din cazurile, prezentînd opacităţi segmentare, şi de 70—77% din cazurile în care fistula gangliobronşică este confirmată bronhoscopic (Jeune).

2 — Stenozele bronşice au o frecvenţă de 30% din cazuri (Gilly).

— Calcificările pulmonare (fig. *12.55.)* au o frecvenţă de 26%, iar cele ganglionare de 13%, fiecare dintre acestea antrenînd în 5% din cazuri manifestări tardive de intoleranţă (Favez, Maillard), traduse printr-o simptomatologie clinico-radiologică proprie. În aprox. 1/3 din cazuri au o toleranţă clinică perfectă ; în rest, se manifestă prin infecţii bronşice recidivante, supuraţie bronşică, hemoptizii, focare pulmonare, migrare de bronholiţi (excepţional) etc.

Frecvenţa reală a acestor sechele a putut fi apreciată abia în ultimii ani, prin studii sistematice bronhologice (bronhoscopie, bronhografie), radiotomografice, arteriografice, izotopice.

2 *Sechelele mediastinale :* diverticuli traheali sau bronşici, diverticuli traheoesofagieni, persistenţa unor traiecte fistuloase (fistule „oarbe“, care tardiv pot degenera malign), compresiuni nervoase (frenic, recurent), compresiuni vasculare (vena cavă şi excepţional artera pulmonară). Toate acestea sînt rare la copil, interesînd viitorul îndepărtat al bolnavului, ele fiind bine cunoscute în prezent la adult.

3 În funcţie de tipul anatomic particular al tuberculozei primare la copil, trebuie semnalat riscul sechelelor pleurale, în cazul pleureziilor, cînd tratamentul corticoid este instituit tardiv sau nu se face.

Infiltratele perifocale vindecate lasă deseori în urmă modificări bronşice parietale şi de angulaţie a „evantaiului“ bronşic, constituind un factor mecanic de infecţii tardive.

Zonele granulomatoase şi fibroase, care înlocuiesc odată cu vindecarea vechile focare tuberculoase, prezintă o bogată vascularizaţie sistemică, constituind sursa unor hemoptizii tardive.

Cazurile vindecate de granulie nu lasă la copil sechele (resorbţie). La adult, sînt semnalate fibroze multiple, antrenînd leziuni de emfizem, cu posibilitatea de evoluţie la insuficienţă respiratorie cronică.

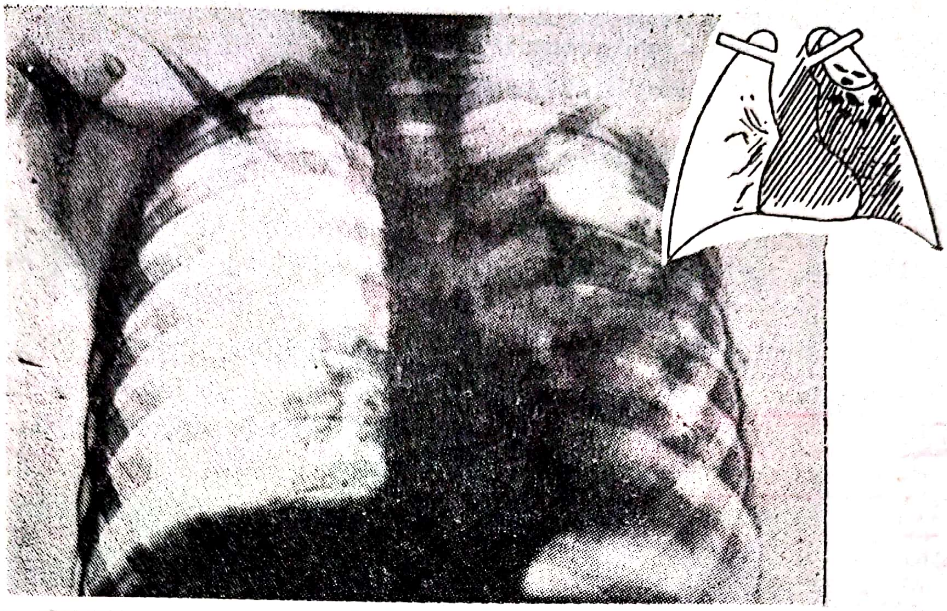


Fig. 12.53. — *Fibrotorax stîng. Bronşiectazie cavitară stîngă* (colecţia I. N. Balaban)

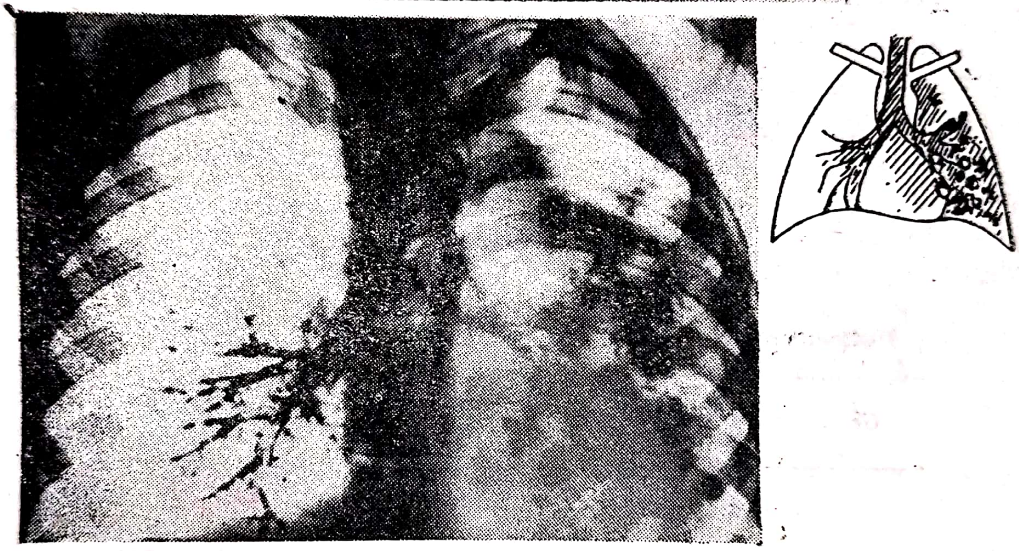


Fig. 12.54. — Acelaşi caz din fig. 12.53. Bronhografia evidenţiază aspect de bronşiectazie cavitară în hemitoracele stîng (colecţia I. N. Balaban).

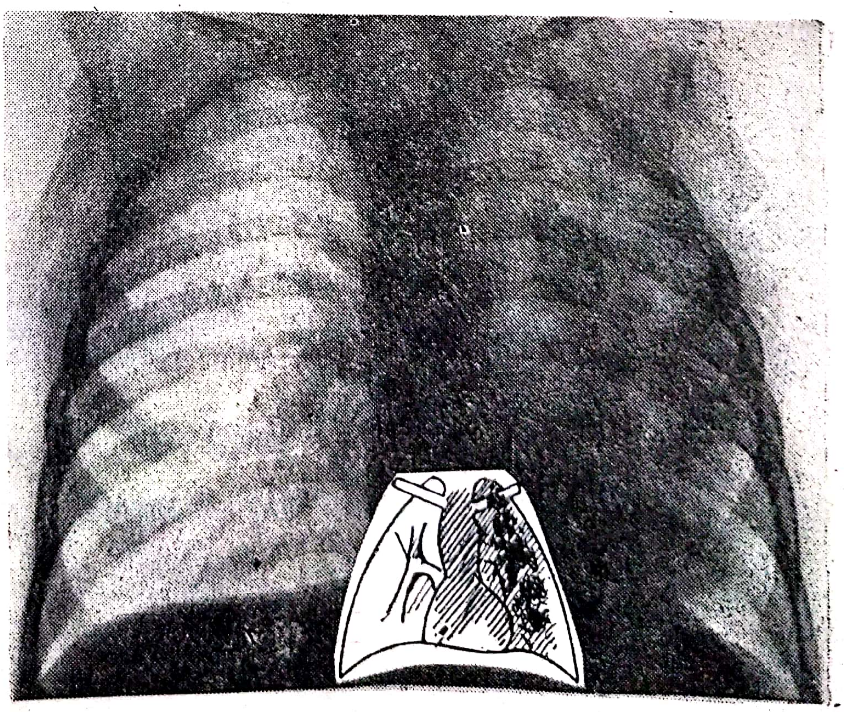


Fig. 12.55. — *Fibrotorax stîng* (cu calcificări pulmonare) (colecţia I. N. Balaban).

12.2.2.6. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PRIMARE LA COPIL (considerații generale)

12.2.2.6.1. TRATAMENTUL TUBERCULOSTATIC

Medicamentele tuberculostatice pot fi clasate, în funcție de gradul de eficiență (vezi tabelul *12.II.*).

Principiile tratamentului cu tuberculostatice sînt următoarele :

1 — Tratamentul este indicat în toate formele de boală (cu excepția celor vindecate).

2 — Tratamentul este fazic și cuprinde o ① primă fază (de atac), care se face cu asocieri de tuberculostatice și niciodată cu unul singur, și o ② a 2-a fază de consolidare (după vindecare clinică sau debacilare), cu scheme duble sau cu monoterapie ; eventual, există și a 3-a fază (facultativă), dar la copil obligatorie în formele grave, cu monoterapie intermitentă.

3 — Tratamentul va cuprinde tuberculostaticele cele mai eficiente în cazul dat (individualizare, în funcție de sensibilitatea bK, eventual și de alte criterii).

4 — Dozele și ritmurile de administrare trebuie să fie optime.

5 — Durata tratamentului trebuie să fie suficientă.

6 — La copil, tratamentul va fi strict supravegheat (T.S.S.).

Tabelul 12.II

Medicamente tuberculostatice, clasate după gradul de eficiență

*Grupul**	*Eficiența*	*Preparatul*
1	Majore	Izoniazida HIN Rifampicina R
2	Foarte active	Streptomicina SM Etambutol E Etionamida ** Pirazinamida
3	Active	Kanamicina Cicloserina Capreomicina Viomicina
4	Accesorii	Acidul paraminosalicilic ** Tiosemicarbazona Tiocarbanilida

* La copil, singurele indicate sînt medicamentele din grupele 1 și 2.

** Scoase din nomenclatorul de medicamente de uz uman din țara noastră din 1978.

12.2.2.6. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PRIMARE LA COPIL (considerații generale)

12.2.2.6.1. TRATAMENTUL TUBERCULOSTATIC

Medicamentele tuberculostatice pot fi clasate, în funcție de gradul de eficiență (vezi tabelul *12.II.*).

Principiile tratamentului cu tuberculostatice sînt următoarele :

1 — Tratamentul este indicat în toate formele de boală (cu excepția celor vindecate).

2 — Tratamentul este fazic și cuprinde o (1) primă fază (de atac), care se face cu asocieri de tuberculostatice și niciodată cu unul singur, și o (2) a 2-a fază de consolidare (după vindecare clinică sau debacilare), cu scheme duble sau cu monoterapie ; eventual, există și a 3-a fază (facultativă), dar la copil obligatorie în formele grave, cu monoterapie intermitentă.

3 — Tratamentul va cuprinde tuberculostaticele cele mai eficiente în cazul dat (individualizare, în funcție de sensibilitatea bK, eventual și de alte criterii).

4 — Dozele și ritmurile de administrare trebuie să fie optime.

5 — Durata tratamentului trebuie să fie suficientă.

6 — La copil, tratamentul va fi strict supravegheat (T.S.S.).

Tabelul 12.II

Medicamente tuberculostatice, clasate după gradul de eficiență

*Grupul**	*Eficiența*	*Preparatul*	
1	Majore	Izoniazida Rifampicina	HIN RF
2	Foarte active	Streptomicina Etambutol Etionamida ** Pirazinamida	SM E
3	Active	Kanamicina Cicloserina Capreomicina Viomicina	
4	Accesorii	Acidul paraminosalicilic ** Tiosemicarbazona Tiocarbanilida	

* La copil, singurele indicate sînt medicamentele din grupele 1 și 2.

** Scoase din nomenclatorul de medicamente de uz uman din țara noastră din 1978.

Scheme de tratament la copil și la adolescent (0—19 ani). În funcție de forma de boală și indiferent de vîrstă, se vor aplica următoarele regimuri standardizate (buletinul M.S. nr. 2/1982 ; ordinul M.S. nr. 2 din 4.I.1982) :

a) În *tuberculoza pulmonară manifestă benignă*, fără complicații : *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7, timp de 6 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7, încă 3 luni.

6+3

b) În formele de *tuberculoză pulmonară cu complicații endotoracice* (fistulă gangliobronșică, condensări sistematizate sau nesistematizate etc.) și în *pleurezia tuberculoasă* : *izoniazidă* (20 mg/kilocorp + *etambutol* (40 mg/kilocorp) + *streptomicină* (0,020—0,030 g/kilocorp și max. 1 g/zi), 2/7, timp de 3 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7, 3 luni, și apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7, încă 3 luni.

3+3+3

c) În formele de *tuberculoză primară gravă* : *izoniazidă* (10 mg/kilocorp) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp), 7/7, timp de 3 luni, urmat de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *rifampicină* (15 mg/kilocorp), 2/7, 3 luni ; tratamentul se va continua apoi încă 6 luni cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7.

3+3+6

Forme grave sînt considerate : formele diseminative (granulia), formele cazeoase, complexul primar malign al sugarului și meningoencefalita tuberculoasă. Același tratament este indicat și în formele cu localizări multiple.

d) În anumite *cazuri speciale* : rezistența confirmată sau prezumtivă a germenilor (sursă de infecție cu bacili confirmați ca rezistenți), intoleranță, boli sau tare asociate, tulburări de nutriție etc., se administrează *regimuri individualizate de tratament*, cu respectarea principiilor generale ale chimioterapiei antituberculoase. Se apreciază că aceste regimuri individualizate sînt justificate în aprox. 10—15% din cazurile noi luate în tratament.

e) În *tuberculoza cu intricare de stadii* și *tuberculoza secundară la pubertate*, se aplică regimurile prevăzute pentru adulți.

f) Cazurile cu *fistulă gangliobronșică* trebuie spitalizate în unități corespunzător dotate, pentru asocierea tratamentelor endobronșice la regimurile recomandate mai sus.

g) *Prelungirea chimioterapiei* peste termenele fixate se face numai în cazuri bine justificate : persistența peste 6 luni a fistulelor gangliobronșice (confirmate prin bronhoscopie), forme grave cu evoluție lentă, boli contagioase intercurente. În aceste situații, se prelungește cu încă 3 luni administrarea schemei sub care se află bolnavul în momentul deciziei.

Reacții adverse ale tuberculostaticelor utilizate la copil :

— *Izoniazida :* agitație, halucinații, stări confuzionale, polinevrite, convulsii în caz de supradozaj (tratament anticonvulsivant și vitamina B_6).

— *Rifampicina :* hepatotoxicitate facultativă fie biologic (transaminaze), fie clinic (icter).

— *Etambutolul :* scăderea acuității și cîmpului vizual, indiscriminarea culorilor.

Scheme de tratament la copil și la adolescent (0—19 ani). În funcție de forma de boală și indiferent de vîrstă, se vor aplica următoarele regimuri standardizate (buletinul M.S. nr. 2/1982 ; ordinul M.S. nr. 2 din 4.I.1982) :

a) În *tuberculoza pulmonară manifestă benignă*, fără complicații : *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7, timp de 6 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7, încă 3 luni.

6+3

b) În formele de *tuberculoză pulmonară cu complicații endotoracice* (fistulă gangliobronșică, condensări sistematizate sau nesistematizate etc.) și în *pleurezia tuberculoasă* : *izoniazidă* (20 mg/kilocorp + *etambutol* (40 mg/kilocorp) + *streptomicină* (0,020—0,030 g/kilocorp și max. 1 g/zi), 2/7, timp de 3 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), 2/7, 3 luni, și apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7, încă 3 luni.

3+3+

c) În formele de *tuberculoză primară gravă* : *izoniazidă* (10 mg/kilocorp) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp), 7/7, timp de 3 luni, urmat de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *rifampicină* (15 mg/kilocorp), 2/7, 3 luni ; tratamentul se va continua apoi încă 6 luni cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), 2/7.

3+3+

Forme grave sînt considerate : formele diseminative (granulia), formele cazeoase, complexul primar malign al sugarului și meningoencefalita tuberculoasă. Același tratament este indicat și în formele cu localizări multiple.

d) În anumite *cazuri speciale* : rezistența confirmată sau prezumtivă a germenilor (sursă de infecție cu bacili confirmați ca rezistenți), intoleranță, boli sau tare asociate, tulburări de nutriție etc., se administrează *regimuri individualizate de tratament*, cu respectarea principiilor generale ale chimioterapiei antituberculoase. Se apreciază că aceste regimuri individualizate sînt justificate în aprox. 10—15% din cazurile noi luate în tratament.

e) În *tuberculoza cu intricare de stadii* și *tuberculoza secundară la pubertate*, se aplică regimurile prevăzute pentru adulți.

f) Cazurile cu *fistulă gangliobronșică* trebuie spitalizate în unități corespunzător dotate, pentru asocierea tratamentelor endobronșice la regimurile recomandate mai sus.

g) *Prelungirea chimioterapiei* peste termenele fixate se face numai în cazuri bine justificate : persistența peste 6 luni a fistulelor gangliobronșice (confirmate prin bronhoscopie), forme grave cu evoluție lentă, boli contagioase intercurente. În aceste situații, se prelungește cu încă 3 luni administrarea schemei sub care se află bolnavul în momentul deciziei.

Reacții adverse ale tuberculostaticelor utilizate la copil :

— *Izoniazida :* agitație, halucinații, stări confuzionale, polinevrite, convulsii în caz de supradozaj (tratament anticonvulsivant și vitamina B_6).

— *Rifampicina :* hepatotoxicitate facultativă fie biologic (transaminaze), fie clinic (icter).

— *Etambutolul :* scăderea acuității și cîmpului vizual, indiscriminarea culorilor.

— *Etionamida** : intoleranță gastrointestinală (grețuri, vărsături, anorexie, diaree), care apar în 30—40% din cazuri și obligă în 10% din cazuri la sistarea administrării.

— *Streptomicina* : toxicitate acusticovestibulară (hipoacuzie, vertij, grețuri, vărsături).

12.2.2.6.2. CORTICOTERAPIA ÎN TUBERCULOZA PRIMARĂ

Indicațiile corticoterapiei în tuberculoza primară sînt :

— miliara acută sufocantă ;

— meningita tuberculoasă, în special formele cu hiperalbuminorahie (indicație mult controversată, acceptată în prezent) ;

— pleurezia tuberculoasă ;

— tulburări de ventilație (compresie, fistulă, granulom) ;

— formele extensiv inflamatorii.

Corticoterapia nu influențează la distanță rata de vindecări, obținute sub chimioterapie adecvată, ci permite depășirea momentelor critice în formele grave, care amenință imediat viața, și permite vindecarea anatomică fără (sau cu mai puține) sechele. Prezența (în special la sugar) a unei adenopatii laterotraheale tumorale contraindică corticoterapia **(Gerbeaux).**

12.2.2.6.3. ALTE MIJLOACE DE TRATAMENT

Tratamentul igieno-dietetic este util în toate formele de boală și are ca scop optimizarea mecanismelor biologice ale vindecării (bacteriologic și anatomic). Repausul absolut de altădată va fi relativ, dependent și de forma de boală. Alimentația, înțeleasă și ea altădată ca supraalimentație, trebuie să fie doar suficientă caloric și echilibrată în diferitele principii.

Tratamentul endobronșic devine necesar în toate formele de tuberculoză primară cu tulburări de ventilație.

Mijloacele de *tratament chirurgical* se referă în special la sechelele tuberculozei primare : bronșiectazii, pahipleurite etc. Dimpotrivă, în tuberculoza secundară, tratamentul chirurgical ocupă un loc foarte important.

Kinetoterapia, gimnastica respiratorie, are indicație în formele vindecate sau în sechele.

12.2.3. PARTICULARITĂȚILE TUBERCULOZEI LA PUBERTATE ȘI ADOLESCENȚĂ

Receptivitatea deosebită la infecția tuberculoasă și gravitatea formelor de tuberculoză la pubertate și adolescență sînt bine cunoscute din totdeauna.

Acest fapt nu este încă nici în prezent suficient de bine explicat, fiind incriminate mecanisme multiple și anume :

— *Modificările endocrine* specifice vîrstei pot fi susținute pe baza unor date cunoscute de fiziologie și pe date experimentale.

---

* Scoasă din nomenclatorul de medicamente de uz uman din țara noastră din 1978.

— *Etionamida** : intoleranţă gastrointestinală (greţuri, vărsături, anorexie, diaree), care apar în 30—40% din cazuri şi obligă în 10% din cazuri la sistarea administrării.

— *Streptomicina* : toxicitate acusticovestibulară (hipoacuzie, vertij, greţuri, vărsături).

12.2.2.6.2. CORTICOTERAPIA IN TUBERCULOZA PRIMARĂ

Indicaţiile corticoterapiei în tuberculoza primară sînt :

— miliara acută sufocantă ;

— meningita tuberculoasă, în special formele cu hiperalbuminorahie (indicaţie mult controversată, acceptată în prezent) ;

— pleurezia tuberculoasă ;

— tulburări de ventilaţie (compresie, fistulă, granulom) ;

— formele extensiv inflamatorii.

Corticoterapia nu influenţează la distanţă rata de vindecări, obţinute sub chimioterapie adecvată, ci permite depăşirea momentelor critice în formele grave, care ameninţă imediat viaţa, şi permite vindecarea anatomică fără (sau cu mai puţine) sechele. Prezenţa (în special la sugar) a unei adenopatii laterotraheale tumorale contraindică corticoterapia **(Gerbeaux)**.

12.2.2.6.3. ALTE MIJLOACE DE TRATAMENT

Tratamentul igieno-dietetic este util în toate formele de boală şi are ca scop optimizarea mecanismelor biologice ale vindecării (bacteriologic şi anatomic). Repausul absolut de altădată va fi relativ, dependent şi de forma de boală. Alimentaţia, înţeleasă şi ea altădată ca supraalimentaţie, trebuie să fie doar suficientă caloric şi echilibrată în diferitele principii.

Tratamentul endobronşic devine necesar în toate formele de tuberculoză primară cu tulburări de ventilaţie.

Mijloacele de *tratament chirurgical* se referă în special la sechelele tuberculozei primare : bronşiectazii, pahipleurite etc. Dimpotrivă, în tuberculoza secundară, tratamentul chirurgical ocupă un loc foarte important.

Kinetoterapia, gimnastica respiratorie, are indicaţie în formele vindecate sau în sechele.

12.2.3. PARTICULARITĂŢILE TUBERCULOZEI LA PUBERTATE ŞI ADOLESCENŢĂ

Receptivitatea deosebită la infecţia tuberculoasă şi gravitatea formelor de tuberculoză la pubertate şi adolescenţă sînt bine cunoscute din totdeauna.

Acest fapt nu este încă nici în prezent suficient de bine explicat, fiind incriminate mecanisme multiple şi anume :

— *Modificările endocrine* specifice vîrstei pot fi susţinute pe baza unor date cunoscute de fiziologie şi pe date experimentale.

---

* Scoasă din nomenclatorul de medicamente de uz uman din ţara noastră din 1978.

2 — *Factorul socio-economic* are un rol important în aceste forme de tuberculoză (ca de altfel la oricare altă vîrstă), traducîndu-se prin apariţia de îmbolnăviri în special la grupele sociale dezavantajate.

3 — *Stress*-urile specifice vîrstei (şcolar, afectiv, începerea activităţii economice productive) au fost şi ele incriminate.

4 — *Riscul de contagiune* este mai mare la această vîrstă, recunoscîndu-se un anumit rol în această perioadă creşterii cercului de relaţii individuale interumane. Sub acest aspect, în condiţiile particulare de scădere a endemiei tuberculoase din ţara noastră, se remarcă o deplasare foarte evidentă a vîrstei de apariţie a primoinfecţiei spre vîrsta pubertăţii şi adolescenţei. Aspectul este similar în multe alte ţări cu endemie tuberculoasă în declin.

Riscul cel mai mare îl prezintă copiii care fac primoinfecţie tuberculoasă cu 1—3 ani înaintea pubertăţii sau cu 2 ani după aceasta. Formele cele mai grave cu evoluţie ftiziogenă sînt de aproape 4 ori mai frecvente la fete decît la băieţi.

Spre deosebire de alte vîrste, tuberculoza la pubertate şi adolescenţă este în cele mai multe cazuri manifestă (patentă), între acestea dominînd formele grave. Dacă, înainte de 10 ani, primoinfecţia tuberculoasă nu evoluează la ftizie decît excepţional, mai tîrziu evoluţia ftiziogenă devine predominantă asupra formelor de tuberculoză primară propriu-zisă.

La pubertate şi adolescenţă, trecerea de la tuberculoza primară la tuberculoza secundară (tuberculoza pulmonară cronică, tuberculoza de tip adult, stadiul terţiar Ranke) se face direct şi rapid, în special la sexul feminin.

Aceste forme şi modalităţi evolutive sînt cunoscute sub nume, ca: tuberculoza galopantă, ftizia primară, primoinfecţia ftiziogenă, tuberculoza primară malignă, forme telescopate, forme cu intricare de stadii.

12.2.3.1. ASPECTE CLINICE ŞI RADIOLOGICE

Tuberculoza primară. *Debutul* poate fi insidios sau acut. În cele mai multe cazuri, boala este bine tolerată un timp destul de îndelungat, astfel că aprox. 40% din bolnavi consultă pentru prima dată un medic la 60 de zile după apariţia primelor simptome.

Manifestările generale, de tip eritem nodos sau keratoconjunctivită flictenulară, sînt foarte rare (1,3% din cazuri). Marea majoritate a cazurilor depistate activ (80%) reprezintă o *descoperire radiologică*, prin examene sistematice, depistarea biologică dovedindu-se insuficientă la această vîrstă pe studiile întreprinse în ţara noastră.

Într-un număr de cazuri debutul este acut, îmbrăcînd aspecte diferite: pleurezie, debut acut pseudopneumonic, meningită, peritonită, miliară tuberculoasă, manifestări osteoarticulare.

Pleurezia ca modalitate de debut ocupă un loc particular în acest cadru, fiind foarte frecventă şi, eventual, martoră a unor diseminări bacilare (frecvenţa apariţiei ulterioare pînă la 60% din cazuri a ftiziei în formele netratate).

2 — *Factorul socio-economic* are un rol important în aceste forme de tuberculoză (ca de altfel la oricare altă vîrstă), traducîndu-se prin apariția de îmbolnăviri in special la grupele sociale dezavantajate.

3 — *Stress*-urile specifice vîrstei (școlar, afectiv, începerea activității economice productive) au fost și ele incriminate.

4 — *Riscul de contagiune* este mai mare la această vîrstă, recunoscîndu-se un anumit rol în această perioadă creșterii cercului de relații individuale interumane. Sub acest aspect, în condițiile particulare de scădere a endemiei tuberculoase din țara noastră, se remarcă o deplasare foarte evidentă a vîrstei de apariție a primoinfecției spre vîrsta pubertății și adolescenței. Aspectul este similar în multe alte țări cu endemie tuberculoasă în declin.

Riscul cel mai mare îl prezintă copiii care fac primoinfecție tuberculoasă cu 1—3 ani înaintea pubertății sau cu 2 ani după aceasta. Formele cele mai grave cu evoluție ftiziogenă sînt de aproape 4 ori mai frecvente la fete decît la băieți.

Spre deosebire de alte vîrste, tuberculoza la pubertate și adolescență este în cele mai multe cazuri manifestă (patentă), între acestea dominînd formele grave. Dacă, înainte de 10 ani, primoinfecția tuberculoasă nu evoluează la ftizie decît excepțional, mai tîrziu evoluția ftiziogenă devine predominantă asupra formelor de tuberculoză primară propriu-zisă.

La pubertate și adolescență, trecerea de la tuberculoza primară la tuberculoza secundară (tuberculoza pulmonară cronică, tuberculoza de tip adult, stadiul terțiar Ranke) se face direct și rapid, în special la sexul feminin.

Aceste forme și modalități evolutive sînt cunoscute sub nume, ca : tuberculoza galopantă, ftizia primară, primoinfecția ftiziogenă, tuberculoza primară malignă, forme telescopate, forme cu intricare de stadii.

12.2.3.1. ASPECTE CLINICE ȘI RADIOLOGICE

Tuberculoza primară. *Debutul* poate fi insidios sau acut. În cele mai multe cazuri, boala este bine tolerată un timp destul de îndelungat, astfel că aprox. 40% din bolnavi consultă pentru prima dată un medic la 60 de zile după apariția primelor simptome.

Manifestările generale, de tip eritem nodos sau keratoconjunctivită flictenulară, sînt foarte rare (1,3% din cazuri). Marea majoritate a cazurilor depistate activ (80%) reprezintă o *descoperire radiologică*, prin examene sistematice, depistarea biologică dovedindu-se insuficientă la această vîrstă pe studiile întreprinse în țara noastră.

Într-un număr de cazuri debutul este acut, îmbrăcînd aspecte diferite : pleurezie, debut acut pseudopneumonic, meningită, peritonită, miliară tuberculoasă, manifestări osteoarticulare.

Pleurezia ca modalitate de debut ocupă un loc particular în acest cadru, fiind foarte frecventă și, eventual, martoră a unor diseminări bacilare (frecvența apariției ulterioare pînă la 60% din cazuri a ftiziei în formele netratate).

Formele cu debut acut *psedopneumonic* sînt particulare în special acestei vîrste. Tabloul se suprapune pînă la identitate aceluia al unei pneumonii pneumococice, exceptînd evoluţia şi lipsa de răspuns la antibioticele uzuale.

Alte forme cu debut acut pot debuta ca *meningită, peritonită, osteoartrită* etc., reprezentînd de fapt descoperiri tardive ale primoinfecţiei, în stadii de diseminare.

O particularitate a acestei vîrste faţă de prima şi a doua copilărie este faptul că o pleurezie poate fi urmată de meningită, infirmînd legea Walgreen, a precedenţei meningitei asupra pleureziei.

Formele clinico-radiologice propriu-zise de tuberculoză primară, la această vîrstă, sînt aceleaşi cu cele descrise anterior, cu unele particularităţi de frecvenţă :

1 — formele nemanifeste (oculte) sînt rare, primoinfecţia fiind dominată de forme clinice şi mai ales manifeste radiologic ;

2 — dintre formele manifeste, formele cele mai frecvente sînt formele grave (extensiv-cazeoase, diseminate) ;

3 — formele cu opacităţi segmentare sînt comparativ mai rare decît la alte vîrste ;

4 — formele de primoinfecţie cu pleurezie sînt foarte frecvente.

Tuberculoza secundară *(ftizia).* Comparativ cu tuberculoza primară, aceasta este modalitatea cea mai frecventă de evoluţie a primoinfecţiei tuberculoase, din care derivă direct şi rapid, realizînd forme cu intricare de stadii.

Spre deosebire de alte vîrste, la care ftiziogeneza are ca punct de plecare în majoritatea cazurilor reactivarea focarelor minime apicale (noduli Simon etc.), ftizia la această vîrstă se produce într-o proporţie importantă de cazuri prin diseminări bronhogene (fistule gangliobronşice).

Debutul ftiziei este dominat de leziuni de tipul infiltratului precoce, reîntîlnit cu o frecvenţă egală la ambele sexe.

Evoluţia acestor infiltrate la leziuni de tip cazeos ulcero-cavitar (fig. *12.56., 12.57.)* este însă incomparabil mai frecventă la fete. Leziunile ftiziei pubertare sînt rapid extensive şi se caracterizează prin aspecte care traduc intricarea de stadii : coexistenţa leziunilor de tip primar (în special adenopatia), cu cele de tip secundar. Aceasta reprezintă una din situaţiile de excepţie, în care prezenţa adenopatiei îşi pierde semnificaţia de indicator al unei tuberculoze primare. De altfel, există observaţia veche (Aschoff) că, în timp ce leziunile ftizice au tendinţă extensivă, adenopatia are tendinţă net regresivă.

12.2.3.2. DIAGNOSTICUL POZITIV

Criteriul epidemiologic. Cunoaşterea contactului tuberculos la un organism anergic obligă la vaccinare, chimioprofilaxie sau la ambele (pentru situaţiile în care vaccinarea trebuie să fie urmată de chimioprofilaxie, s-au propus utilizarea de şuşe de germeni rezistenţi la izoniazidă). În toate cazurile, urmărirea sistematică (clinic, radiologic biologic) este necesară, ţinînd seama de risc.

Formele cu debut acut *psedopneumonic* sînt particulare în special acestei vîrste. Tabloul se suprapune pînă la identitate aceluia al unei pneumonii pneumococice, exceptînd evoluția și lipsa de răspuns la antibioticele uzuale.

Alte forme cu debut acut pot debuta ca *meningită, peritonită, osteoartrită* etc., reprezentînd de fapt descoperiri tardive ale primoinfecției, în stadii de diseminare.

O particularitate a acestei vîrste față de prima și a doua copilărie este faptul că o pleurezie poate fi urmată de meningită, infirmînd legea Walgreen, a precedenței meningitei asupra pleureziei.

Formele clinico-radiologice propriu-zise de tuberculoză primară, la această vîrstă, sînt aceleași cu cele descrise anterior, cu unele particularități de frecvență :

1 — formele nemanifeste (oculte) sînt rare, primoinfecția fiind dominată de forme clinice și mai ales manifeste radiologic ;

2 — dintre formele manifeste, formele cele mai frecvente sînt formele grave (extensiv-cazeoase, diseminate) ;

3 — formele cu opacități segmentare sînt comparativ mai rare decît la alte vîrste ;

4 — formele de primoinfecție cu pleurezie sînt foarte frecvente.

Tuberculoza secundară *(ftizia)*. Comparativ cu tuberculoza primară, aceasta este modalitatea cea mai frecventă de evoluție a primoinfecției tuberculoase, din care derivă direct și rapid, realizînd forme cu intricare de stadii.

Spre deosebire de alte vîrste, la care ftiziogeneza are ca punct de plecare în majoritatea cazurilor reactivarea focarelor minime apicale (noduli Simon etc.), ftizia la această vîrstă se produce într-o proporție importantă de cazuri prin diseminări bronhogene (fistule gangliobronșice).

Debutul ftiziei este dominat de leziuni de tipul infiltratului precoce, reîntîlnit cu o frecvență egală la ambele sexe.

Evoluția acestor infiltrate la leziuni de tip cazeos ulcero-cavitar (fig. *12.56., 12.57.)* este însă incomparabil mai frecventă la fete. Leziunile ftiziei pubertare sînt rapid extensive și se caracterizează prin aspecte care traduc intricarea de stadii : coexistența leziunilor de tip primar (în special adenopatia), cu cele de tip secundar. Aceasta reprezintă una din situațiile de excepție, în care prezența adenopatiei își pierde semnificația de indicator al unei tuberculoze primare. De altfel, există observația veche (Aschoff) că, în timp ce leziunile ftizice au tendință extensivă, adenopatia are tendință net regresivă.

12.2.3.2. DIAGNOSTICUL POZITIV

Criteriul epidemiologic. Cunoașterea contactului tuberculos la un organism anergic obligă la vaccinare, chimioprofilaxie sau la ambele (pentru situațiile în care vaccinarea trebuie să fie urmată de chimioprofilaxie, s-au propus utilizarea de sușe de germeni rezistenți la izoniazidă). În toate cazurile, urmărirea sistematică (clinic, radiologic biologic) este necesară, ținînd seama de risc.

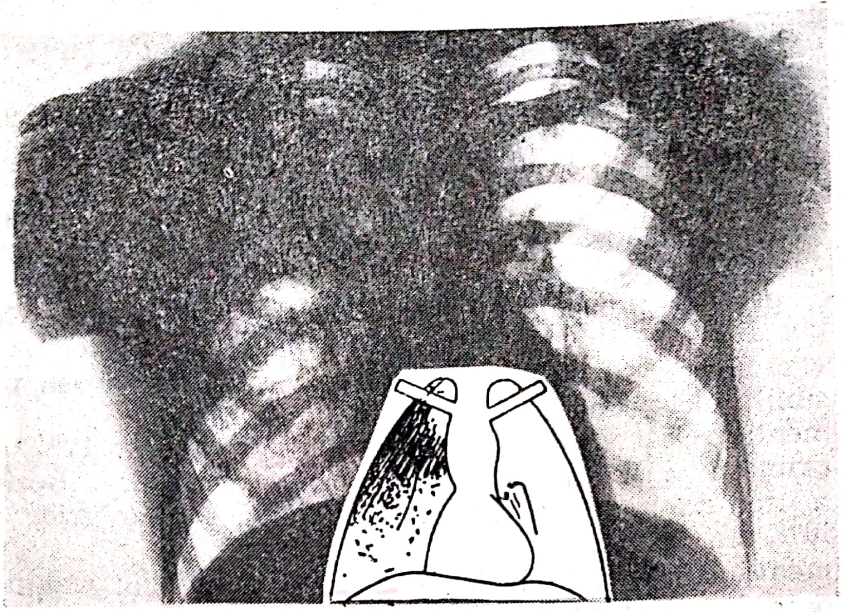


Fig. 12.56. — *Tuberculoză pubertară.* Tuberculoză ulcero-cazeoasă lob superior drept (colecția I. N. Balaban).

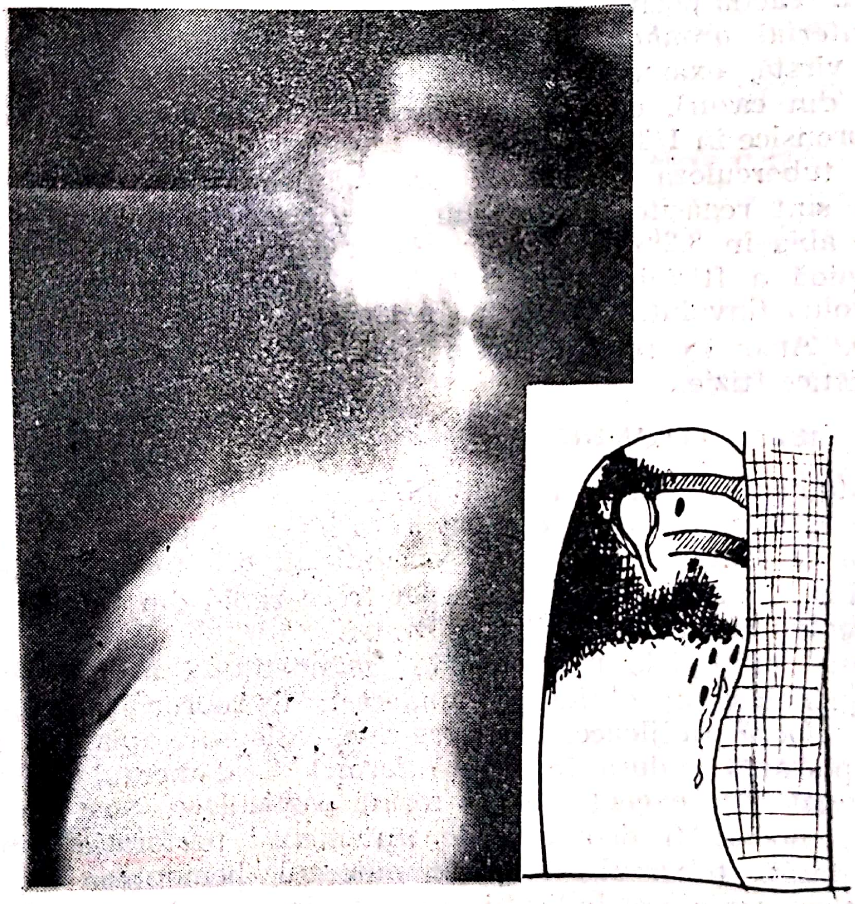


Fig. 12.57. — Același caz din fig. 12.56. Tomografie. Tuberculoză ulcerocavitară lob superior drept (colecția I. N. Balaban).

Descoperirea unui bolnav într-o colectivitate de puberi sau adolescenți duce deseori la descoperirea de alte cazuri.

Criteriul biologic. Alergia tuberculinică, deși teoretic are aceeași valoare ca la alte vîrste, se dovedește un argument infidel de diagnostic în anumite cazuri (Anastasatu).

Criteriul bacteriologic capătă în aceste forme o pondere deosebită. În țara noastră, izolarea bK se realizează în 30% din cazurile de tuberculoză primară și în 80% din cazurile de ftizie. În formele ulcerocavitare, procentul izolărilor de bK atinge 95%; chiar în formele minime, pot fi izolați bK în 60% din cazuri. Necesitatea izolărilor de bK în aceste forme de boală de mare risc este imperioasă pentru testarea sensibilității la tuberculostatice.

Germenii izolați se dovedesc rezistenți în aprox. 17% din tuberculozele primare și 9,2% din tuberculozele secundare. Rezistența secundară a tulpinilor izolate în cazurile de ftizie anterior tratate se ridică la 50% din cazuri.

Examenul clinic și mai ales *examenul radiologic* sînt de cea mai mare valoare în diagnosticul și urmărirea acestor cazuri. Fiind vorba de o vîrstă de risc maxim, s-a propus chiar depistarea activă a cazurilor între 12 și 19 ani prin microradiografie sistematică la 6 luni, la toți cu reacția pozitivă la PPD.

Criteriul bronhologic. În formele de tuberculoză primară de la această vîrstă, examenul bronhoscopic evidențiază modificări bronșice în 57% din cazuri, compresiuni bronșice în 50% din cazuri și fistule gangliobronșice în 1/3 din cazuri.

În tuberculoza secundară, prezența aspectelor de compresiune bronșică sînt regăsite în 30% din cazuri, iar fistulele active gangliobronșice abia în 8,2% din cazuri. Acest aspect pare a fi legat de evoluția rapidă a ftiziei, care nu lasă adenopatiei răgazul necesar pentru a evolua (involuția rapidă a adenopatiei în aceste forme este caracteristică). Apar în schimb leziuni infiltrativ congestive și ulceroase, caracteristice ftiziei.

12.2.3.3. TRATAMENT

Tratamentul trebuie început obligatoriu în spital, din necesitatea urmăririi sistematice a bolnavilor în primele etape, pentru adaptarea schemelor de tratament conform sensibilității bK, toleranței individuale și formelor clinice de boală, care pot trece rapid din una în alta, precum și pentru obținerea sterilizării sputei.

Dintre multiplele mijloace ale tratamentului antituberculos, elementul principal în obținerea vindecării îl reprezintă *chimioterapia antituberculoasă* (mijloacele chirurgicale, colapsoterapia medicală etc. au o importanță redusă în aceste forme). Tratamentul trebuie strict supravegheat. Fac excepție unele forme particulare, care necesită mijloace sau modalități deosebite de tratament: perforația gangliobronșică, meningita tuberculoasă, pneumotoraxul, hemoptizia etc.

Corticoterapia are indicații restrînse în aceste forme și va fi folosită numai în caz de necesitate absolută și atunci pentru durate scurte de timp.

Descoperirea unui bolnav într-o colectivitate de puberi sau adolescenţi duce deseori la descoperirea de alte cazuri.

Criteriul biologic. Alergia tuberculinică, deşi teoretic are aceeaşi valoare ca la alte vîrste, se dovedeşte un argument infidel de diagnostic în anumite cazuri (Anastasatu).

Criteriul bacteriologic capătă în aceste forme o pondere deosebită. În ţara noastră, izolarea bK se realizează în 30% din cazurile de tuberculoză primară şi în 80% din cazurile de ftizie. În formele ulcerocavitare, procentul izolărilor de bK atinge 95%; chiar în formele minime, pot fi izolaţi bK în 60% din cazuri. Necesitatea izolărilor de bK în aceste forme de boală de mare risc este imperioasă pentru testarea sensibilităţii la tuberculostatice.

Germenii izolaţi se dovedesc rezistenţi în aprox. 17% din tuberculozele primare şi 9,2% din tuberculozele secundare. Rezistenţa secundară a tulpinilor izolate în cazurile de ftizie anterior tratate se ridică la 50% din cazuri.

Examenul clinic şi mai ales *examenul radiologic* sînt de cea mai mare valoare în diagnosticul şi urmărirea acestor cazuri. Fiind vorba de o vîrstă de risc maxim, s-a propus chiar depistarea activă a cazurilor între 12 şi 19 ani prin microradiografie sistematică la 6 luni, la toţi cu reacţia pozitivă la PPD.

Criteriul bronhologic. În formele de tuberculoză primară de la această vîrstă, examenul bronhoscopic evidenţiază modificări bronşice în 57% din cazuri, compresiuni bronşice în 50% din cazuri şi fistule gangliobronşice în 1/3 din cazuri.

În tuberculoza secundară, prezenţa aspectelor de compresiune bronşică sînt regăsite în 30% din cazuri, iar fistulele active gangliobronşice abia în 8,2% din cazuri. Acest aspect pare a fi legat de evoluţia rapidă a ftiziei, care nu lasă adenopatiei răgazul necesar pentru a evolua (involuţia rapidă a adenopatiei în aceste forme este caracteristică). Apar în schimb leziuni infiltrativ congestive şi ulceroase, caracteristice ftiziei.

12.2.3.3. TRATAMENT

Tratamentul trebuie început obligatoriu în spital, din necesitatea urmăririi sistematice a bolnavilor în primele etape, pentru adaptarea schemelor de tratament conform sensibilităţii bK, toleranţei individuale şi formelor clinice de boală, care pot trece rapid din una în alta, precum şi pentru obţinerea sterilizării sputei.

Dintre multiplele mijloace ale tratamentului antituberculos, elementul principal în obţinerea vindecării îl reprezintă *chimioterapia antituberculoasă* (mijloacele chirurgicale, colapsoterapia medicală etc. au o importanţă redusă în aceste forme). Tratamentul trebuie strict supravegheat. Fac excepţie unele forme particulare, care necesită mijloace sau modalităţi deosebite de tratament: perforaţia gangliobronşică, meningita tuberculoasă, pneumotoraxul, hemoptizia etc.

Corticoterapia are indicaţii restrînse în aceste forme şi va fi folosită numai în caz de necesitate absolută şi atunci pentru durate scurte de timp.

Schemele de tratament vor fi individualizate în funcție de următoarele criterii :

— stadiul bolii (tuberculoză primară sau secundară) ;
— forma clinică de boală, în cadrul stadiului respectiv ;
— sensibilitatea bK (cunoscută sau nu).

Indicații de tratament. Se aplică regimurile prevăzute pentru adulți (Buletinul M. S. nr. 2/1982).

Pentru tratamentul inițial, se utilizează regimurile standard, cu durata de 3 + 6 luni, în administrare de la început intermitentă bisăptămînal (2/7) și strict supravegheată, atît în spital, cît și în etapa ambulatorie.

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Acest regim este indicat în formele comune de tuberculoză pulmonară cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de 2—4 cm.

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă + streptomicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Acest regim este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară și pentru pleureziile tuberculoase.

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + streptomicină + pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină + pirazinamidă.*

Acest regim este indicat în formele grave de ftizie pubertară.

Trebuie evidențiat că regimurile standard sînt orientative. Atunci cînd contextul clinico-bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din medicamentele regimului standard aplicat (din cauza existenței unei chimiorezistențe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacții adverse grave, a lipsei temporare a medicamentului) acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul cu valoare apropiată.

În locul izoniazidei sau rifampicinei se recomandă utilizarea protionamidei * ; în locul streptomicinei se va apela la kanamicină ; în locul pirazinamidei se va utiliza etambutolul. Se recomandă multă reținere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacității și o scădere a toleranței.

În caz de eșec terapeutic, se aplică un tratament individualizat, care se conduce pe bază de antibiogramă. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 medicamente, concomitent, din care 2 vor fi tuberculostatice, la care bK este sensibil sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

12.2.3.4. PROFILAXIE

Testarea tuberculinică sistematică se face conform unor indicații discutate anterior.

---

* Etionamida *(Nizotin)* a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente de uz uman din țara noastră din 1978.

Schemele de tratament vor fi individualizate în funcţie de următoarele criterii :

— stadiul bolii (tuberculoză primară sau secundară) ;
— forma clinică de boală, în cadrul stadiului respectiv ;
— sensibilitatea bK (cunoscută sau nu).

Indicaţii de tratament. Se aplică regimurile prevăzute pentru adulţi (Buletinul M. S. nr. 2/1982).

Pentru tratamentul iniţial, se utilizează regimurile standard, cu durata de 3 + 6 luni, în administrare de la început intermitentă bisăptămînal (2/7) şi strict supravegheată, atît în spital, cît şi în etapa ambulatorie.

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + + *etambutol*

Acest regim este indicat în formele comune de tuberculoză pulmonară cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de 2—4 cm.

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + + *etambutol*

Acest regim este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară şi pentru pleureziile tuberculoase.

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *streptomicină* + + *pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *pirazinamidă*.

Acest regim este indicat în formele grave de ftizie pubertară.

Trebuie evidenţiat că regimurile standard sînt orientative. Atunci cînd contextul clinico-bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din medicamentele regimului standard aplicat (din cauza existenţei unei chimiorezistenţe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacţii adverse grave, a lipsei temporare a medicamentului) acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul cu valoare apropiată.

În locul izoniazidei sau rifampicinei se recomandă utilizarea protionamidei* ; în locul streptomicinei se va apela la kanamicină ; în locul pirazinamidei se va utiliza etambutolul. Se recomandă multă reţinere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacităţii şi o scădere a toleranţei.

În caz de eşec terapeutic, se aplică un tratament individualizat, care se conduce pe bază de antibiogramă. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 medicamente, concomitent, din care 2 vor fi tuberculostatice, la care bK este sensibil sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

12.2.3.4. PROFILAXIE

Testarea tuberculinică sistematică se face conform unor indicaţii discutate anterior.

---

* Etionamida (*Nizotin*) a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente de uz uman din ţara noastră din 1978.

Toţi cei care prezintă reacţii negative se vaccinează BCG. Cei cu reacţii pozitive sînt controlaţi obligatoriu radiologic, iar în absenţa unor modificări se supun sistematic unei chimioprofilaxii de 6 luni cu: izoniazida 10 mg/ kilocorp, în priză unică.

Se vor face examene microradiofotografice de triere, conform dispoziţiilor legale în vigoare, asupra cărora se va insista într-un alt capitol.

Atît depistarea biologică cît şi MRF vor fi făcute cu cea mai mare rigurozitate pentru colectivităţile de puberi şi adolescenţi şi cu atît mai mult în prezenţa unui focar de tuberculoză.

12.2.4. TUBERCULOZA SECUNDARĂ (ftizia, tuberculoza pulmonară cronică, tuberculoza de tip adult, tuberculoza terţiară Ranke)

Tuberculoza secundară constituie apanajul adultului. În patologia copilului, sub 10—12 ani, tuberculoza secundară apare doar excepţional; formele care se întîlnesc peste această vîrstă îmbracă aspectele discutate anterior, diferite în multe privinţe de tuberculoza secundară a adultului.

12.2.4.1. PATOGENIE (ftiziogeneza)

Teoria clasică a debutului apical elaborată de Laennec, pleca de la observaţia făcută la necropsii că leziunile cele mai vechi sînt situate la vîrf, iar cele mai recente — subapical sau spre baze. În această concepţie, ftizia începe insidios la nivelul unor leziuni apicale foliculare, micronodulare (faza „de germinaţie"), care apoi conglomerează, formînd blocuri condensate, care se ramolesc, dînd naştere la caverne.

Concepţia infiltratului precoce a apărut după intrarea în uzul curent a examenelor radiologice. Debutul apărea deseori acut sau subacut, nu insidios, iar primele modificări radiologice erau constituite de leziuni de tip pneumonic (alveolită exsudativă), situate subapical şi nu apical, sub forma unor opacităţi de tonalitate slabă, izolate (unice), cu diametrul de 1—2 cm, omogene, cu margini destul de nete. Acest tip lezional (descris radiologic de Asmann, Redeker, Simon, Breuning ş.a.) a fost cunoscut sub numele de „infiltrat precoce" (precoce, în raport cu etapele ulterioare ale tuberculozei secundare).

Concepţia mecanismului gangliobronşic (Schwartz) presupune apariţia nu numai a infiltratelor ftizice, dar chiar şi a leziunilor primare sau leziunilor minime apicale, pe calea unor diseminări bronhogene, determinate de perforări gangliobronşice. Această concepţie pare a putea explica doar un număr limitat de cazuri, avînd următoarele trăsături comune: absenţa leziunilor minime apicale, situaţia perihilară a leziunilor iniţiale, apariţia bruscă, de obicei plurifocală, evoluţie rară la excavare.

Acest concept se verifică în special în formele de tuberculoză cu intricare de stadii din cadrul primoinfecţiilor tardive (pubertate, ado-

Toţi cei care prezintă reacţii negative se vaccinează BCG. Cei cu reacţii pozitive sînt controlaţi obligatoriu radiologic, iar în absenţa unor modificări se supun sistematic unei chimioprofilaxii de 6 luni cu : izoniazida 10 mg/ kilocorp, în priză unică.

Se vor face examene microradiofotografice de triere, conform dispoziţiilor legale în vigoare, asupra cărora se va insista într-un alt capitol.

Atît depistarea biologică cît şi MRF vor fi făcute cu cea mai mare rigurozitate pentru colectivităţile de puberi şi adolescenţi şi cu atît mai mult în prezenţa unui focar de tuberculoză.

12.2.4. TUBERCULOZA SECUNDARĂ (ftizia, tuberculoza pulmonară cronică, tuberculoza de tip adult, tuberculoza terţiară Ranke)

Tuberculoza secundară constituie apanajul adultului. În patologia copilului, sub 10—12 ani, tuberculoza secundară apare doar excepţional ; formele care se întîlnesc peste această vîrstă îmbracă aspectele discutate anterior, diferite în multe privinţe de tuberculoza secundară a adultului.

12.2.4.1. PATOGENIE (ftiziogeneza)

Teoria clasică a debutului apical elaborată de Laennec, pleca de la observaţia făcută la necropsii că leziunile cele mai vechi sînt situate la vîrf, iar cele mai recente — subapical sau spre baze. În această concepţie, ftizia începe insidios la nivelul unor leziuni apicale foliculare, micronodulare (faza „de germinaţie"), care apoi conglomerează, formînd blocuri condensate, care se ramolesc, dînd naştere la caverne.

Concepţia infiltratului precoce a apărut după intrarea în uzul curent a examenelor radiologice. Debutul apărea deseori acut sau subacut, nu insidios, iar primele modificări radiologice erau constituite de leziuni de tip pneumonic (alveolită exsudativă), situate subapical şi nu apical, sub forma unor opacităţi de tonalitate slabă, izolate (unice), cu diametrul de 1—2 cm, omogene, cu margini destul de nete. Acest tip lezional (descris radiologic de Asmann, Redeker, Simon, Breuning ş.a.) a fost cunoscut sub numele de „infiltrat precoce" (precoce, în raport cu etapele ulterioare ale tuberculozei secundare).

Concepţia mecanismului gangliobronşic (Schwartz) presupune apariţia nu numai a infiltratelor ftizice, dar chiar şi a leziunilor primare sau leziunilor minime apicale, pe calea unor diseminări bronhogene, determinate de perforări gangliobronşice. Această concepţie pare a putea explica doar un număr limitat de cazuri, avînd următoarele trăsături comune : absenţa leziunilor minime apicale, situaţia perihilară a leziunilor iniţiale, apariţia bruscă, de obicei plurifocală, evoluţie rară la excavare.

Acest concept se verifică în special în formele de tuberculoză cu intricare de stadii din cadrul primoinfecţiilor tardive (pubertate, adolescență, adult tînăr), la care, după datele Institutului de Ftiziologie, el poate fi susținut în 15% din cazuri.

Concepția reinfecției exogene (Canetti) admite că atît elementele complexului primar, cît și leziunile minime, sînt bacteriologic sterile la cîțiva ani după vindecarea primoinfecției și deci nu constituie sursa unor infecții endogene. Canetti a arătat că leziunile minime apicale în aproape 100% din cazuri nu conțin bK vii. Pentru această concepție, mai pledează observarea de ftizii cu bK cu rezistență primară la tuberculostatice, la persoane care au făcut primoinfecția cu mulți ani în urmă, înaintea intrării în uz a tuberculostaticelor.

Deși reinfecția exogenă este posibilă, se admite că de cele mai mult ori ftizia are ca punct de plecare infecția endogenă. Chiar înțeleasă astfel, reinfecția endogenă nu infirmă rolul posibil al suprainfecției exogene, care — printr-un fenomen de hipersensibilizare alergică repetată — ar duce la reactivarea vechilor leziuni, care deși vindecate anatomoclinic nu sînt în mod obligatoriu vindecate bacteriologic (sterilizate). Veritabile reinfecții exogene nu pot fi susținute decît în formele de ftizie cu prezența adenopatiei (complex primar de reinfecție).

Concepția limfogenă retrogradă (Bernard, Sergent, Stuerz ș.a.) admite posibilitatea apariției leziunilor infiltrative, care caracterizează debutul ftiziei, prin propagarea infecției pe cale limfatică retrogradă de la nivelul ganglionilor hilului.

Concepția limfohematogenă (acceptată ca mecanism posibil într-un număr de cazuri destul de limitat) admite posibiltiatea evoluției ftiziogene a unor diseminări limfohematogene tardive (granulii discrete), care conglomerează în infiltrate și apoi se cazeifică.

Concepția actuală asupra ftiziogenezei. *Concepția leziunilor minime ftiziogene* este admisă de cei mai mulți autori ca putînd să explice aprox. 70% din cazurile de tuberculoză secundară. Ea constituie o revenire la teoria debutului apical a lui Laennec, pe care o conectează la conceptul infiltratului precoce, cu recunoașterea unui anumit rol și infecției exogene susținută de Canetti.

Studiile anatomice și radiologice permit descrierea a 3 tipuri de *leziuni minime apicale ftiziogene*, și anume :

— *Nodulii Simon* constituie rezultatul unor diseminări discrete limfohematogene din perioada terminală a tuberculozei primare (numită și post-primară) și anume la aprox. 2 ani de la virajul tuberculinic, diseminări care au ca origine elementele complexului primar și mai ales leziunile ganglionare. Apar în cursul tuberculozei primare, mai ales după pleurezii, constituind de fapt diseminări concomitente cu aceasta. Studiile anatomopatologice arată că frecvența acestor minime leziuni apicale crește cu vîrsta (22% la copil ; 25—30% la adultul tînăr ; peste 50% după 40 de ani). Se prezintă ca noduli cu diametrul de 1—3 mm, de aspect fibros sau fibrocalcar, vizibili radiologic în număr mic la unul sau ambele vîrfuri pulmonare. Nodulii Simon prezintă, dintre toate cele 3 tipuri de noduli apicali, cel mai mic risc de reactivare ftiziogenă, mulți dintre ei fiind sterilizați bacteriologic.

lescenţă, adult tînăr), la care, după datele Institutului de Ftiziologie, el poate fi susţinut în 15% din cazuri.

Concepţia reinfecţiei exogene (Canetti) admite că atît elementele complexului primar, cît şi leziunile minime, sînt bacteriologic sterile la ciţiva ani după vindecarea primoinfecţiei şi deci nu constituie sursa unor infecţii endogene. Canetti a arătat că leziunile minime apicale în aproape 100% din cazuri nu conţin bK vii. Pentru această concepţie, mai pledează observarea de ftizii cu bK cu rezistenţă primară la tuberculostatice, la persoane care au făcut primoinfecţia cu mulţi ani în urmă, înaintea intrării în uz a tuberculostaticelor.

Deşi reinfecţia exogenă este posibilă, se admite că de cele mai mult ori ftizia are ca punct de plecare infecţia endogenă. Chiar înţeleasă astfel, reinfecţia endogenă nu infirmă rolul posibil al suprainfecţiei exogene, care — printr-un fenomen de hipersensibilizare alergică repetată — ar duce la reactivarea vechilor leziuni, care deşi vindecate anatomoclinic nu sînt în mod obligatoriu vindecate bacteriologic (sterilizate). Veritabile reinfecţii exogene nu pot fi susţinute decît în formele de ftizie cu prezenţa adenopatiei (complex primar de reinfecţie).

Concepţia limfogenă retrogradă (Bernard, Sergent, Stuerz ş.a.) admite posibilitatea apariţiei leziunilor infiltrative, care caracterizează debutul ftiziei, prin propagarea infecţiei pe cale limfatică retrogradă de la nivelul ganglionilor hilului.

Concepţia limfohematogenă (acceptată ca mecanism posibil într-un număr de cazuri destul de limitat) admite posibiltiatea evoluţiei ftiziogene a unor diseminări limfohematogene tardive (granulii discrete), care conglomerează în infiltrate şi apoi se cazeifică.

Concepţia actuală asupra ftiziogenezei. *Concepţia leziunilor minime ftiziogene* este admisă de cei mai mulţi autori ca putînd să explice aprox. 70% din cazurile de tuberculoză secundară. Ea constituie o revenire la teoria debutului apical a lui Laennec, pe care o conectează la conceptul infiltratului precoce, cu recunoaşterea unui anumit rol şi infecţiei exogene susţinută de Canetti.

Studiile anatomice şi radiologice permit descrierea a 3 tipuri de *leziuni* minime apicale *ftiziogene*, şi anume:

— *Nodulii Simon* constituie rezultatul unor diseminări discrete limfohematogene din perioada terminală a tuberculozei primare (numită şi post-primară) şi anume la aprox. 2 ani de la virajul tuberculinic, diseminări care au ca origine elementele complexului primar şi mai ales leziunile ganglionare. Apar în cursul tuberculozei primare, mai ales după pleurezii, constituind de fapt diseminări concomitente cu aceasta. Studiile anatomopatologice arată că frecvenţa acestor minime leziuni apicale creşte cu vîrsta (22% la copil; 25—30% la adultul tînăr; peste 50% după 40 de ani). Se prezintă ca noduli cu diametrul de 1—3 mm, de aspect fibros sau fibrocalcar, vizibili radiologic în număr mic la unul sau ambele vîrfuri pulmonare. Nodulii Simon prezintă, dintre toate cele 3 tipuri de noduli apicali, cel mai mic risc de reactivare ftiziogenă, mulţi dintre ei fiind sterilizaţi bacteriologic.

2 — *Nodulii Puhl-Ashoff* au o frecvență globală mai mică, dar un potențial ftiziogen superior nodulilor Simon. Modalitatea lor de constituire nu este certă, reprezentînd pentru unii tot focare de origine endogenă, dar de apariție tardivă în raport cu primoinfecția, în timp ce alții îi consideră „reinfecte“ de origine exogenă.

Caracterul lor de leziune recentă se traduce printr-o radiotransparență comparativ mai mare față de nodulii Simon. Sînt situați mai frecvent subapical, nu conțin calcificări și dau frecvent, fie direct, fie prin confluare, infiltrate precoce *in situ* (se și numesc noduli preinfiltrativi).

3 — *Focarele nodulare apicale* (Malmross și Hedwal) au fost descrise în tuberculoza primară a adultului tînăr, apărînd pe cale hematogenă la 12—14 luni de la virajul tuberculinic. Sînt vizibili numai pe cupele tomografice ale vîrfului, ca noduli de 2—5 mm de slabă intensitate și au cel mai ridicat potențial ftiziogen, determinînd infiltrate precoce atît *in situ*, cît și în zonele subapicale, deși unecri evoluează la noduli fibroși de tip Simon.

Frecvența cu care leziunile minime apicale în ansamblu pot duce la reactivări de tip ftizic este apreciată (variabil cu cazuistica studiată) între 5 și 35% din cazuri.

Factorii determinanți pentru reactivarea ftizică. Persistența îndelungată a leziunilor minime apicale, în stare latentă, depinde în mare măsură de calitatea vindecării lor anatomice, legată de vîrsta la care s-a produs primoinfecția, forma clinică și mai ales calitatea tratamentului din momentul respectiv.

În condițiile cele mai bune, vindecarea este anatomică și bacteriologică. Într-o proporție importantă de cazuri, la nivelul acestor leziuni, persistă germeni în stare de bacteriostază (germeni „dormanți“), incapabili de multiplicare (condiții locale de hipoxie, acumulare de acizi grași, acid lactic). Momentul declanșării proceselor de reactivare lezională ftiziogenă poate fi privit ca un moment de rupere a acestui echilibru, în favoarea microorganismului, urmare a intervenției a numeroși factori (dintre care unii încă insuficient cunoscuți), care alterează capacitatea de apărare antituberculoasă a organismului.

Dintre acesti, mai bine cunoscuți sînt următorii :

1 — *Suprainfecția exogenă*, în concepția modernă, fără a constitui factorul determinant (exceptînd ftizia primară), acționează ca un factor favorizant al reactivării endogene prin hipersensibilizarea alergică, cu apariția de reacții perifocale (perilezionale). În cadrul acestor reacții inflamatorii nespecifice (perifocale), se admite că, prin eliberare de enzime litice, sînt atacate structurile proteice și polizaharidice ale țesutului conjunctiv fibros lezional, creîndu-se condițiile pentru ca germenii aflați pînă atunci în stare de „microbism latent“ să reintre în ciclul de multiplicare și să disemineze.

2 — *Factorul socio-economic* este cunoscut și a fost întotdeauna incriminat în mecanismele apariției ftiziei. El acționează pe nenumărate căi (deseori intricate), în scăderea capacității de apărare a organismului.

3 — *Factorii individuali* constau în particularitățile de rezistență sau, dimpotrivă, de risc crescut, pe care le imprimă vîrsta, sexul, starea

2 — *Nodulii Puhl-Ashoff* au o frecvență globală mai mică, dar un potențial ftiziogen superior nodulilor Simon. Modalitatea lor de constituire nu este certă, reprezentind pentru unii tot focare de origine endogenă, dar de apariție tardivă în raport cu primoinfecția, în timp ce alții îi consideră „reinfecte" de origine exogenă.

Caracterul lor de leziune recentă se traduce printr-o radiotransparență comparativ mai mare față de nodulii Simon. Sînt situați mai frecvent subapical, nu conțin calcificări și dau frecvent, fie direct, fie prin confluare, infiltrate precoce *in situ* (se și numesc noduli preinfiltrativi).

3 — *Focarele nodulare apicale* (Malmross și Hedwal) au fost descrise în tuberculoza primară a adultului tînăr, apărînd pe cale hematogenă la 12—14 luni de la virajul tuberculinic. Sînt vizibili numai pe cupele tomografice ale vîrfului, ca noduli de 2—5 mm de slabă intensitate și au cel mai ridicat potențial ftiziogen, determinînd infiltrate precoce atît *in situ*, cît și în zonele subapicale, deși uneori evoluează la noduli fibroși de tip Simon.

Frecvența cu care leziunile minime apicale în ansamblu pot duce la reactivări de tip ftizic este apreciată (variabil cu cazuistica studiată) între 5 și 35% din cazuri.

Factorii determinanți pentru reactivarea ftizică. Persistența îndelungată a leziunilor minime apicale, în stare latentă, depinde în mare măsură de calitatea vindecării lor anatomice, legată de vîrsta la care s-a produs primoinfecția, forma clinică și mai ales calitatea tratamentului din momentul respectiv.

În condițiile cele mai bune, vindecarea este anatomică și bacteriologică. Într-o proporție importantă de cazuri, la nivelul acestor leziuni, persistă germeni în stare de bacteriostază (germeni „dormanți"), incapabili de multiplicare (condiții locale de hipoxie, acumulare de acizi grași, acid lactic). Momentul declanșării proceselor de reactivare lezională ftiziogenă poate fi privit ca un moment de rupere a acestui echilibru, în favoarea microorganismului, urmare a intervenției a numeroși factori (dintre care unii încă insuficient cunoscuți), care alterează capacitatea de apărare antituberculoasă a organismului.

Dintre acesti, mai bine cunoscuți sînt următorii :

1 — *Suprainfecția exogenă*, în concepția modernă, fără a constitui factorul determinant (exceptînd ftizia primară), acționează ca un factor favorizant al reactivării endogene prin hipersensibilizarea alergică, cu apariția de reacții perifocale (perilezionale). În cadrul acestor reacții inflamatorii nespecifice (perifocale), se admite că, prin eliberare de enzime litice, sînt atacate structurile proteice și polizaharidice ale țesutului conjunctiv fibros lezional, creîndu-se condițiile pentru ca germenii aflați pînă atunci în stare de „microbism latent" să reintre în ciclul de multiplicare și să disemineze.

2 — *Factorul socio-economic* este cunoscut și a fost întotdeauna incriminat în mecanismele apariției ftiziei. El acționează pe nenumărate căi (deseori intricate), în scăderea capacității de apărare a organismului.

3 — *Factorii individuali* constau în particularitățile de rezistență sau, dimpotrivă, de risc crescut, pe care le imprimă vîrsta, sexul, starea

de sănătate generală a individului, apartenența sau nu la etniile „virgine" (rezistență naturală scăzută), imunizarea activă etc. O particularitate remarcată, în ultimul timp, este tendința exinderii „vîrstei ftiziogene" (de maxim risc) dincolo de limita de 25 de ani, spre a 3-a și a 4-a decadă a vieții.

Dacă mecanismele intime ale reactivării ftiziogene sub influența acestui complex de factori rămîn încă în mare măsură necunoscute, *aspectele morfologice ale reactivării* au putut fi mai bine studiate.

Primele modificări apar în capsula fibroasă a nodulului lezional și în jurul acestuia (reacții perifocale). Germenii își reiau ciclul de multiplicare și pot acum să străpungă ușor vechea barieră anatomică, reprezentată de țesutul conjunctiv fibros al capsulei lezionale. Sînt cuprinse vasele limfatice peribronhovasculare și apoi bronhiile. Procesul de endobronșită poate duce la apariția unui focar nodular proliferativ, fie a unui focar pneumonic infiltrativ, care evoluează la cazeificare. În acest din urmă caz, pe cale bronșică (canaliculară), se produce un proces de „embolizare" bacilară a regiunilor subapicale, cu apariția uneori acută sau subacută (ca urmare a prezenței alergiei) a infiltratului precoce, care marchează începutul unui lung proces patologic, cu toate leziunile lui numeroase și polimorfe, care caracterizează tuberculoza secundară.

Din acest moment, se pot distinge 2 *etape evolutive*, diferite anatomic, clinic și radiologic, ca și sub aspect prognostic, și anume :

1 — tuberculoza fibrocazeoasă incipientă (infiltrativă) ;
2 — tuberculoza fibrocazeoasă cronică manifestă.

Tuberculoza fibrocazeoasă incipientă se caracterizează anatomoradiologic prin prezența infiltratului și constituie un moment crucial sub aspectul prognosticului, întrucît diagnosticul și tratamentul precoce permit vindecarea în cele mai multe cazuri. Pierderea acestui moment unic evolutiv permite trecerea bolii în stadiul de *tuberculoză fibrocazeoasă cronică manifestă.* Aceasta se caracterizează anatomoradiologic prin leziuni de un mare polimorfism (mozaic lezional), constînd în asocierea de infiltrate, caverne, leziuni de fibroză, leziuni pleurale, bronșice specifice etc., cu evoluție cronică în puseuri succesive, în care vindecarea este mult mai greu de obținut (mai ales în condiții improprii de tratament, cu apariția de bK polirezistenți), conducînd uneori la forme hipercronice, incurabile.

12.2.4.2. ASPECTE CLINICE ȘI RADIOLOGICE

12.2.4.2.1. TUBERCULOZA FIBROCAZEOASĂ INCIPIENTĂ
(infiltratul tuberculos, tuberculoza infiltrativă)

Infiltratul tuberculos (infiltratul precoce Assmann), a cărui modalitate de apariție a fost schițată anterior, constituie o leziune mică (1—3 cm), de obicei unică, situată în lobul superior (mai frecvent în dreapta), subclavicular, mai rar putînd avea însă și alte localizări.

Anatomic, într-un prim stadiu, este un proces de alveolită exsudativă, fără caracter histologic specific (reacție inflamatorie alergică, de sănătate generală a individului, apartenenţa sau nu la etniile „virgine“ (rezistenţă naturală scăzută), imunizarea activă etc. O particularitate remarcată, în ultimul timp, este tendinţa exinderii „vîrstei ftiziogene“ (de maxim risc) dincolo de limita de 25 de ani, spre a 3-a şi a 4-a decadă a vieţii.

Dacă mecanismele intime ale reactivării ftiziogene sub influenţa acestui complex de factori rămîn încă în mare măsură necunoscute, *aspectele morfologice ale reactivării* au putut fi mai bine studiate.

Primele modificări apar în capsula fibroasă a nodulului lezional şi în jurul acestuia (reacţii perifocale). Germenii îşi reiau ciclul de multiplicare şi pot acum să străpungă uşor vechea barieră anatomică, reprezentată de ţesutul conjunctiv fibros al capsulei lezionale. Sînt cuprinse vasele limfatice peribronhovasculare şi apoi bronhiile. Procesul de endobronşită poate duce la apariţia unui focar nodular proliferativ, fie a unui focar pneumonic infiltrativ, care evoluează la cazeificare. În acest din urmă caz, pe cale bronşică (canaliculară), se produce un proces de „embolizare“ bacilară a regiunilor subapicale, cu apariţia uneori acută sau subacută (ca urmare a prezenţei alergiei) a infiltratului precoce, care marchează începutul unui lung proces patologic, cu toate leziunile lui numeroase şi polimorfe, care caracterizează tuberculoza secundară.

Din acest moment, se pot distinge 2 *etape evolutive*, diferite anatomic, clinic şi radiologic, ca şi sub aspect prognostic, şi anume :

1 — tuberculoza fibrocazeoasă incipientă (infiltrativă) ;
2 — tuberculoza fibrocazeoasă cronică manifestă.

Tuberculoza fibrocazeoasă incipientă se caracterizează anatomoradiologic prin prezenţa infiltratului şi constituie un moment crucial sub aspectul prognosticului, întrucît diagnosticul şi tratamentul precoce permit vindecarea în cele mai multe cazuri. Pierderea acestui moment unic evolutiv permite trecerea bolii în stadiul de *tuberculoză fibrocazeoasă cronică manifestă.* Aceasta se caracterizează anatomoradiologic prin leziuni de un mare polimorfism (mozaic lezional), constînd în asocierea de infiltrate, caverne, leziuni de fibroză, leziuni pleurale, bronşice specifice etc., cu evoluţie cronică în puseuri succesive, în care vindecarea este mult mai greu de obţinut (mai ales în condiţii improprii de tratament, cu apariţia de bK polirezistenţi), conducînd uneori la forme hipercronice, incurabile.

12.2.4.2. ASPECTE CLINICE ŞI RADIOLOGICE

12.2.4.2.1. TUBERCULOZA FIBROCAZEOASĂ INCIPIENTĂ

(infiltratul tuberculos, tuberculoza infiltrativă)

Infiltratul tuberculos (infiltratul precoce Assmann), a cărui modalitate de apariţie a fost schiţată anterior, constituie o leziune mică (1—3 cm), de obicei unică, situată în lobul superior (mai frecvent în dreapta), subclavicular, mai rar putînd avea însă şi alte localizări.

Anatomic, într-un prim stadiu, este un proces de alveolită exsudativă, fără caracter histologic specific (reacţie inflamatorie alergică, ca răspuns al unei minime embolii bronhogene bacilare). În acest stadiu, el este potențial rapid reversibil (infiltrate „labile").

Ulterior, leziunea capătă caractere de specificitate, prin apariția de foliculi tuberculoși, mai ales prin necroza de cazeificare, care interesează infiltratul inflamator și componentele țesutului pulmonar de origine. În această etapă, dimensiunile infiltratului pot crește. Și în acest stadiu, aprox. 10% din infiltratele precoce se pot vindeca spontan prin fibroză (resorbția completă nu este posibilă decît în stadiul premergător cazeificării). Corect și prompt tratate, infiltratele se vindecă aproape invariabil.

Marea majoritate a formelor rămase nedescoperite în timp util (aprox. 90% din cazurile netratate), evoluează la excavare, făcînd trecerea spre ftizia manifestă, prin apariția cavernei precoce, ca urmare a evacuării conținutului cazeos într-o bronhie și însămînțarea bacilară a unor noi teritorii pulmonare, cu apariția leziunilor caracteristice ale ftiziei cronice manifeste.

În rare cazuri (3—5% din totalul ftiziilor), infiltratul cazeificat nu se ramolește și masa cazeoasă nu se elimină pe cale bronșică, constituind un tip lezional particular, care este *tuberculomul pulmonar*. El constituie o leziune de obicei unică, de 1—8 cm, cu un înveliș subțire fibros, care închistează o masă cazeoasă solidificată. El poate evolua mult timp asimptomatic, fiind deseori descoperit radiologic, ca o opacitate densă de tonalitate costală (impregnare calcară), bine delimitată, situată de obicei în lobii superiori. În cazul evoluției spre vindecare (spontan sau sub tratament), opacitatea se retractă, prezentîndu-se în final ca un macronodul calcar. Alteori, se ramolește parțial, cu evacuare incompletă a conținutului cazeos, realizînd diseminări bacilare, uneori după o perioadă lungă de evoluție staționară. În acest caz, aspectul radiologic realizează o imagine clară parțială „în semilună", corn etc. Tuberculomul are cel mai des o evoluție lentă, rămîne mult timp staționar, este puțin influențat de tuberculostatice (lipsă de acces la nivel lezional), conducînd în cele din urmă la vindecare sau reactivare.

Debutul poate fi : asimptomatic (descoperire radiologică), insidios (cel mai frecvent) și acut (pneumonic, pseudogripal, pleuretic, hemoptoic etc.).

Debutul insidios cel mai frecvent, prezintă următoarele manifestări :

— semne generale (astenie, febră, transpirații, inapetență, scădere ponderală, paloare, tahicardie) ;

— manifestări funcționale respiratorii (tuse uscată, iritativă, frecventă, dispnee de efort, durere toracică, hemoptizie). Expectorația mucopurulentă sau net purulentă (sputa numulară) apare de obicei după excavare sau prin suprainfecțiile bronșice (bronhoree purulentă), dar este prezentă și în acest stadiu, fiind intens bacilliferă.

Examenul fizic pulmonar este de cele mai multe ori negativ („ftizia incipientă nu se aude, ci se vede"), sau furnizează semne discrete și nespecifice de condensare cu localizare apicală (axilă, subclavicular, interscapulovertebral superior).

Examenul radiologic este de cea mai mare importanță cu atît mai mult în formele asimptomatice clinic. Leziunea esențială evidenca răspuns al unei minime embolii bronhogene bacilare). În acest stadiu, el este potențial rapid reversibil (infiltrate „labile").

Ulterior, leziunea capătă caractere de specificitate, prin apariția de foliculi tuberculoși, mai ales prin necroza de cazeificare, care interesează infiltratul inflamator și componentele țesutului pulmonar de origine. În această etapă, dimensiunile infiltratului pot crește. Și în acest stadiu, aprox. 10% din infiltratele precoce se pot vindeca spontan prin fibroză (resorbția completă nu este posibilă decît în stadiul premergător cazeificării). Corect și prompt tratate, infiltratele se vindecă aproape invariabil.

Marea majoritate a formelor rămase nedescoperite în timp util (aprox. 90% din cazurile netratate), evoluează la excavare, făcînd trecerea spre ftizia manifestă, prin apariția cavernei precoce, ca urmare a evacuării conținutului cazeos într-o bronhie și însămînțarea bacilară a unor noi teritorii pulmonare, cu apariția leziunilor caracteristice ale ftiziei cronice manifeste.

În rare cazuri (3—5% din totalul ftiziilor), infiltratul cazeificat nu se ramolește și masa cazeoasă nu se elimină pe cale bronșică, constituind un tip lezional particular, care este *tuberculomul pulmonar*. El constituie o leziune de obicei unică, de 1—8 cm, cu un înveliș subțire fibros, care închistează o masă cazeoasă solidificată. El poate evolua mult timp asimptomatic, fiind deseori descoperit radiologic, ca o opacitate densă de tonalitate costală (impregnare calcară), bine delimitată, situată de obicei în lobii superiori. În cazul evoluției spre vindecare (spontan sau sub tratament), opacitatea se retractă, prezentîndu-se în final ca un macronodul calcar. Alteori, se ramolește parțial, cu evacuare incompletă a conținutului cazeos, realizînd diseminări bacilare, uneori după o perioadă lungă de evoluție staționară. În acest caz, aspectul radiologic realizează o imagine clară parțială „în semilună", corn etc. Tuberculomul are cel mai des o evoluție lentă, rămîne mult timp staționar, este puțin influențat de tuberculostatice (lipsă de acces la nivel lezional), conducînd în cele din urmă la vindecare sau reactivare.

Debutul poate fi : asimptomatic (descoperire radiologică), insidios (cel mai frecvent) și acut (pneumonic, pseudogripal, pleuretic, hemoptoic etc.).

Debutul insidios cel mai frecvent, prezintă următoarele manifestări :

— semne generale (astenie, febră, transpirații, inapetență, scădere ponderală, paloare, tahicardie) ;

— manifestări funcționale respiratorii (tuse uscată, iritativă, frecventă, dispnee de efort, durere toracică, hemoptizie). Expectorația mucopurulentă sau net purulentă (sputa numulară) apare de obicei după excavare sau prin suprainfecțiile bronșice (bronhoree purulentă), dar este prezentă și în acest stadiu, fiind intens baciliferă.

Examenul fizic pulmonar este de cele mai multe ori negativ („ftizia incipientă nu se aude, ci se vede"), sau furnizează semne discrete și nespecifice de condensare cu localizare apicală (axilă, subclavicular, interscapulovertebral superior).

Examenul radiologic este de cea mai mare importanță cu atît mai mult în formele asimptomatice clinic. Leziunea esențială evidențiabilă radiologic este infiltratul, care poate prezenta aspecte diferite :

— Infiltratul rotund (precoce) Assmann se prezintă ca o opacitate circulară, omogenă, de tonalitate subcostală, bine delimitată, de obicei unică, cu diametrul de 1—4 cm, situată cel mai frecvent subclavicular (fig. *12.58., 12.59.*) și mai des în dreapta. Opacitatea este situată într-un cîmp pulmonar indemn de alte leziuni. Apariția unei zone clare centrale dovedește producerea excavării (caverne precoce) (fig. *12.60., 12.61., 12.62., 12.63.*).

— Infiltratul nebulos Dufourt nu diferă de precedentul decît prin aspectul neomogen.

— Infiltratele segmentare ocupă un segment pulmonar.

Caracteristica esențială a acestor infiltrate, care apar la debutul ftiziei, este că ele apar într-un parenchim pulmonar radiologic normal și aceasta spre deosebire de infiltratele ftiziei tardive de tipul infiltratului Redeker.

În această etapă inițială a ftiziei, singurele leziuni tuberculoase, care pot coexista cu infiltratele, sînt leziunile minime apicale, care uneori pot prezenta reacții perifocale (traduse ca opacități vagi, imprecise, imprecis delimitate, situate perilezional) sau chiar mici zone ramolite și excavate (evidențiabile tomografic). Alteori, pot fi puse în evidență radiologic sechelele calificate ale complexului primar.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe argumente de valoare inegală :

— contextul epidemiologic constituie un argument puternic de prezumție ;

— examenul clinic este nu numai foarte sărac, ci și necaracteristic ;

— examenul radiologic constituie momentul hotărîtor, iar prezența imaginilor evocatoare la „vîrsta ftiziogenă“ trebuie obligatoriu să pună în discuție diagnosticul de tuberculoză ;

— leucocitoza cu neutrofile și V.S.H. accelerată, deși frecvente, nu au caracter de specificitate ;

— intradermoreacția la PPD este constant pozitivă, deseori cu reacții de peste 20 mm ;

— argumentul decisiv al diagnosticului îl constituie evidențierea în spută a bK.

Tuberculoza fibrocazeoasă incipientă este o tuberculoză „deschisă“ și sputa (chiar în cantitate mică) este intens baciliferă, încă din stadiul preinfiltrativ (stadiul de reactivare ftiziogenă a leziunilor minime). Izolarea bK, pe lîngă valoarea de confirmare a diagnosticului, este indispensabilă și pentru testarea sensibilității la tuberculostatice, întrucît o parte a eșecurilor terapeutice, în aceste forme, se datoresc celor aprox. 10% cazuri de rezistență bacteriană primară.

Evoluția (10% din cazuri pot regresa spontan), în lipsa tratamentului, se face spre forma cronică manifestă, prin excavare și diseminare (rareori, se formează un tuberculom).

Cu tratament precoce și corect, *prognosticul* este excelent, spre deosebire de stadiul următor de ftizie tardivă manifestă. Se poate spune că diagnosticul ftiziei în stadiul incipient, infiltrativ, este decisiv pentru destinul bolnavului.

țiabilă radiologic este infiltratul, care poate prezenta aspecte diferite :

— Infiltratul rotund (precoce) Assmann se prezintă ca o opacitate circulară, omogenă, de tonalitate subcostală, bine delimitată, de obicei unică, cu diametrul de 1—4 cm, situată cel mai frecvent subclavicular (fig. *12.58.*, *12.59.*) și mai des în dreapta. Opacitatea este situată într-un cîmp pulmonar indemn de alte leziuni. Apariția unei zone clare centrale dovedește producerea excavării (caverne precoce) (fig. *12.60.*, *12.61.*, *12.62.*, *12.63.*).

— Infiltratul nebulos Dufourt nu diferă de precedentul decît prin aspectul neomogen.

— Infiltratele segmentare ocupă un segment pulmonar.

Caracteristica esențială a acestor infiltrate, care apar la debutul ftiziei, este că ele apar într-un parenchim pulmonar radiologic normal și aceasta spre deosebire de infiltratele ftiziei tardive de tipul infiltratului Redeker.

În această etapă inițială a ftiziei, singurele leziuni tuberculoase, care pot coexista cu infiltratele, sînt leziunile minime apicale, care uneori pot prezenta reacții perifocale (traduse ca opacități vagi, imprecise, imprecis delimitate, situate perilezional) sau chiar mici zone ramolite și excavate (evidențiabile tomografic). Alteori, pot fi puse în evidență radiologic sechelele calificate ale complexului primar.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe argumente de valoare inegală :

— contextul epidemiologic constituie un argument puternic de prezumție ;

— examenul clinic este nu numai foarte sărac, ci și necaracteristic ;

— examenul radiologic constituie momentul hotărîtor, iar prezența imaginilor evocatoare la „vîrsta ftiziogenă“ trebuie obligatoriu să pună în discuție diagnosticul de tuberculoză ;

— leucocitoza cu neutrofile și V.S.H. accelerată, deși frecvente, nu au caracter de specificitate ;

— intradermoreacția la PPD este constant pozitivă, deseori cu reacții de peste 20 mm ;

— argumentul decisiv al diagnosticului îl constituie evidențierea în spută a bK.

Tuberculoza fibrocazeoasă incipientă este o tuberculoză „deschisă“ și sputa (chiar în cantitate mică) este intens baciliferă, încă din stadiul preinfiltrativ (stadiul de reactivare ftiziogenă a leziunilor minime). Izolarea bK, pe lîngă valoarea de confirmare a diagnosticului, este indispensabilă și pentru testarea sensibilității la tuberculostatice, întrucît o parte a eșecurilor terapeutice, în aceste forme, se datoresc celor aprox. 10% cazuri de rezistență bacteriană primară.

Evoluția (10% din cazuri pot regresa spontan), în lipsa tratamentului, se face spre forma cronică manifestă, prin excavare și diseminare (rareori, se formează un tuberculom).

Cu tratament precoce și corect, *prognosticul* este excelent, spre deosebire de stadiul următor de ftizie tardivă manifestă. Se poate spune că diagnosticul ftiziei în stadiul incipient, infiltrativ, este decisiv pentru destinul bolnavului.

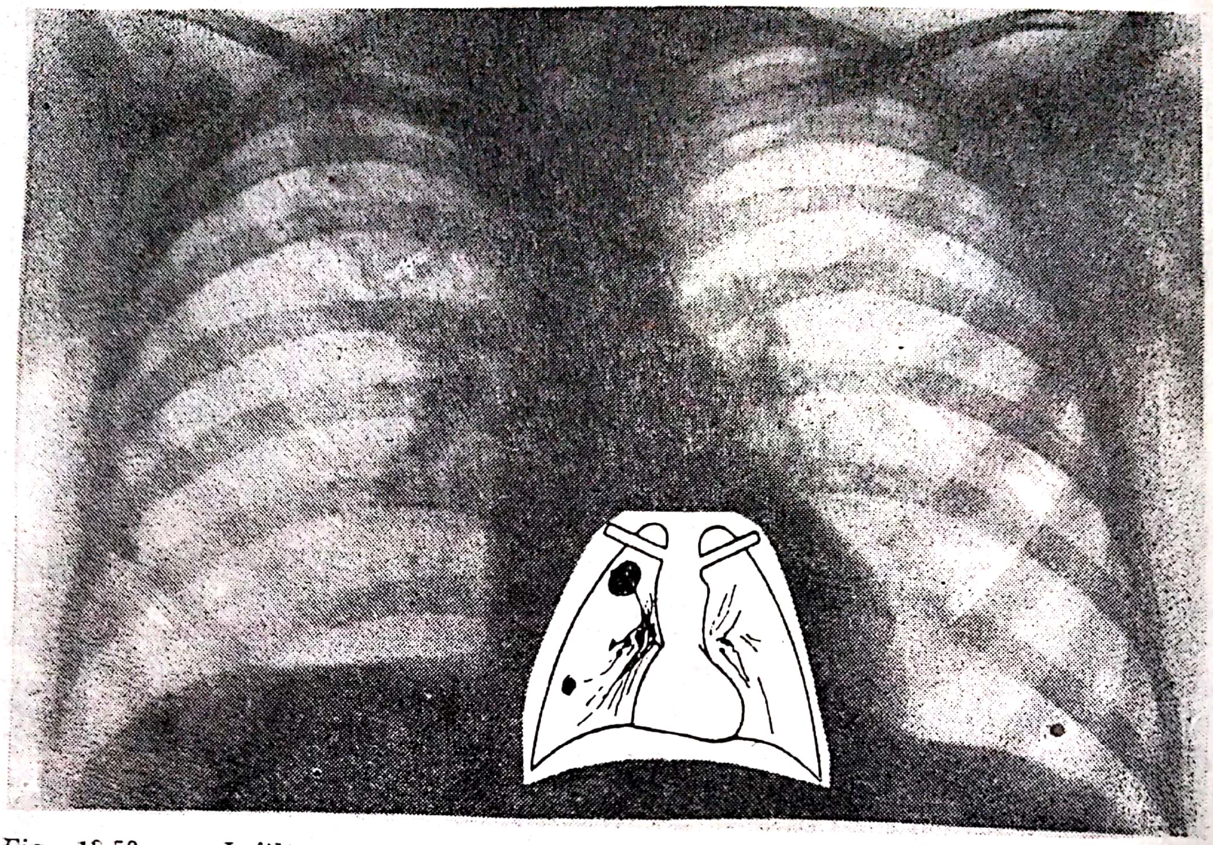


Fig. 12.58. — *Infiltrat subcavicular drept* (infiltrat precoce Assmann) (colecția I. N. Balaban).

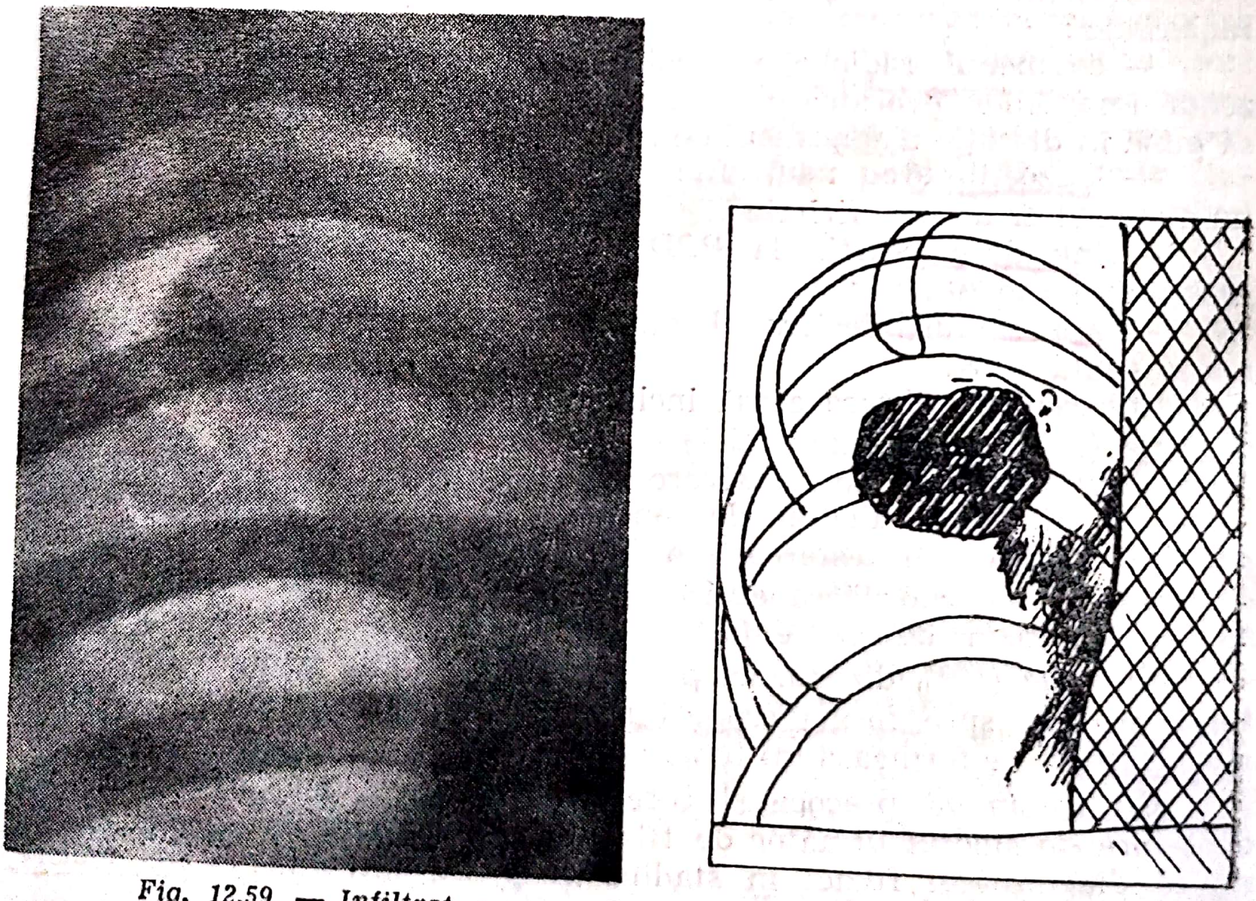


Fig. 12.59. — *Infiltrat precoce Assmann* (colecția I. N. Balaban).

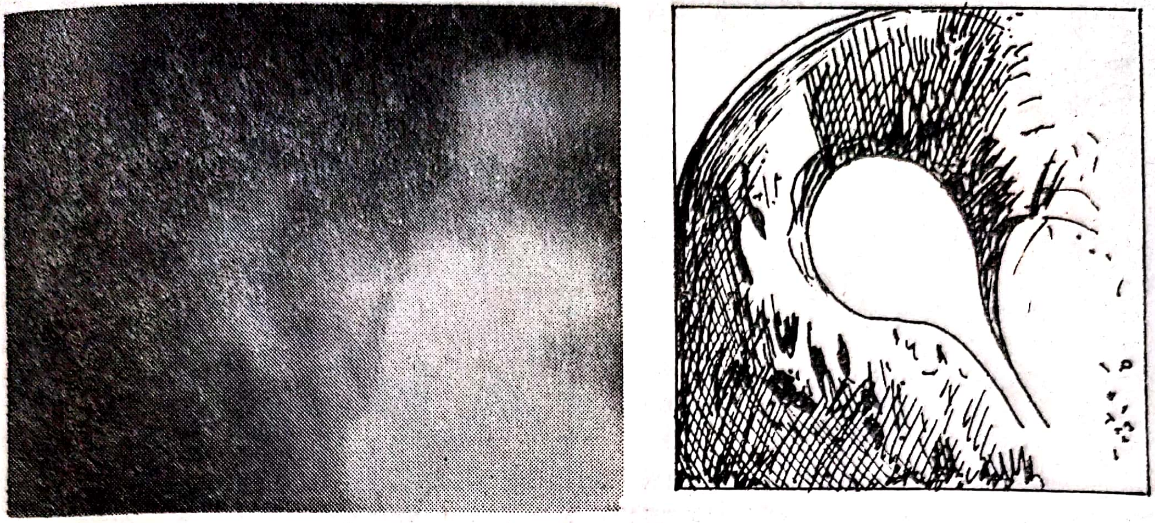


Fig. 12.60. — Cavernă precoce gigantă în lobul superior drept. Aderențe pleurale la baza stîngă (după o pleurezie serofibrinoasă), cu fixarea inimii spre stînga (colecția I. N. Balaban)

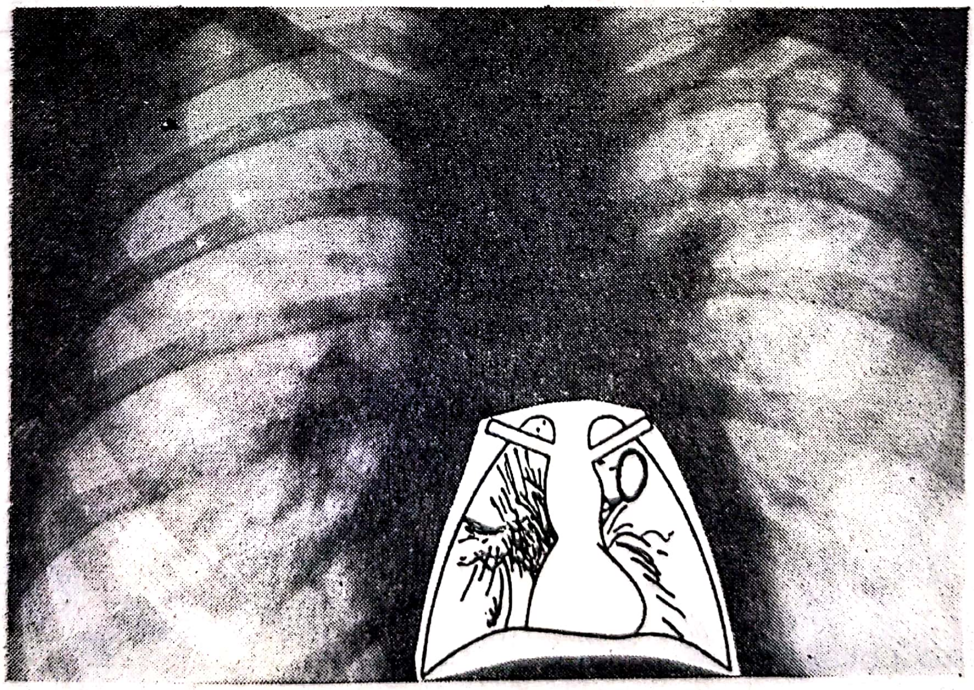


Fig. 12.61. — Cavernă precoce situată subclavicular stîng (colecția I. N. Balaban).

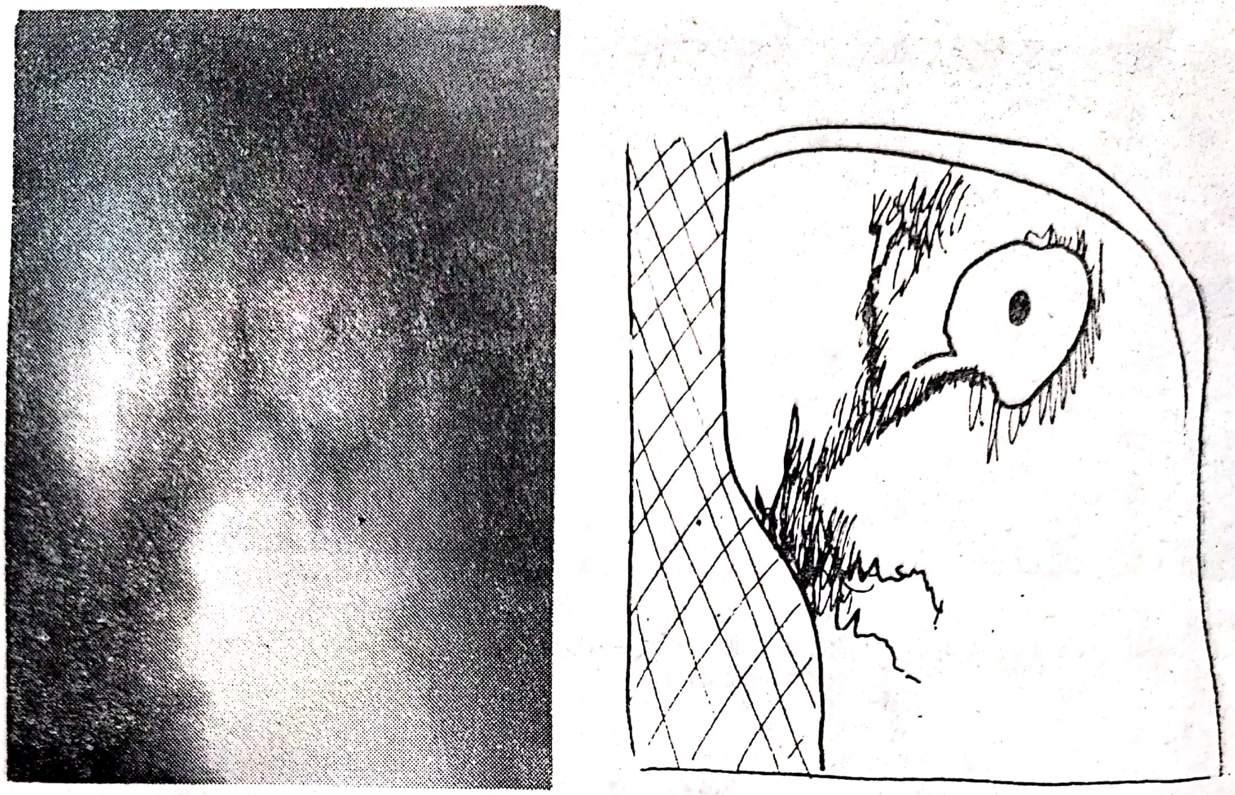


Fig. 12.62. — Cavernă gigantă situată subclavicular stîng, cu bronhie de drenaj (colecţia I. N. Balaban).

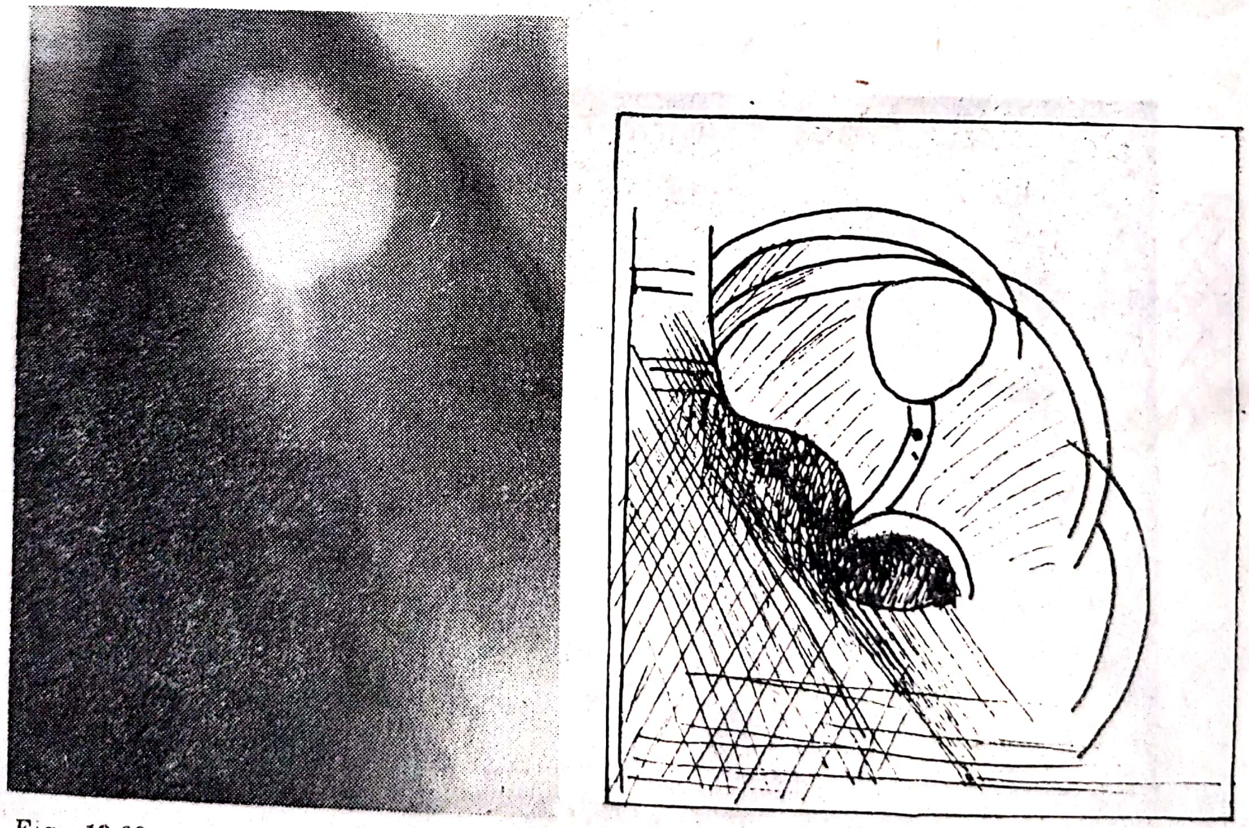


Fig. 12.63. — Cavernă gigantă situată subclavicular stîng, cu bronhie de drenaj (colecţia I N. Balaban).

12.2.4.2.2. TUBERCULOZA FIBROCAZEOASĂ CRONICĂ (ftizia manifestă)

Această formă se dezvoltă din formele cu potenţial evolutiv şi netratate în timp util ale tuberculozei secundare incipiente infiltrative.

Momentul esenţial este *excavarea infiltratului precoce*, cu apariţia cavernei (caverna precoce) şi însămînţarea bronhogenă a unor noi teritorii pulmonare în sens apicocaudal.

Apar noi infiltrate pulmonare, procese de fibroză pulmonară, noi excavări (caverne tardive), leziuni pleurale (aderenţe, pleurezii, pneumotorax), leziuni bronşice specifice, realizînd un „mozaic" lezional extrem de divers, sub aspectul asocierii de leziuni şi al evoluţiei. O sistematizare anatomică şi evolutivă a acestor asocieri lezionale este practic imposibilă, putîndu-se spune mai degrabă că „fiecare bolnav îşi face ftizia sa proprie".

Infiltratele de apariţie tardivă au structură anatomică şi tendinţe la excavare, identice infiltratului precoce. Infiltratele tardive se disting prin localizarea lor, care poate fi oricare alta (nu numai subapical) şi prin faptul că nu mai apar în parenchim pulmonar indemn, ci într-un cîmp de fibroză tardivă (infiltratul tardiv Redeker).

Tuberculoza fibronodulară prezintă leziuni macronodulare izolate, bilaterale, situate în lobii superiori, unii fibrozaţi, alţii conţinînd mici focare de ramolire, care datorită fibrozei nu se extind.

Într-un stadiu premergător apariţiei fibrozei pulmonare şi infiltratelor tardive Redeker, este posibilă apariţia prin filiaţie directă din infiltratul precoce excavat (caverna precoce) a unor infiltrate „fiice", cu aspect identic infiltratului rotund (precoce) Assmann (apariţia în parenchim pulmonar normal).

Tuberculomul aparţine ca tip lezional tuberculozei fibrocazeoase manifeste şi reprezintă o modalitate evolutivă rară a unui infiltrat precoce.

Cavernele care apar în cursul tuberculozei secundare, pot fi de 2 feluri: caverne precoce (definesc trecerea la stadiul manifest al tuberculozei fibrocazeoase) şi caverne tardive. Caverna precoce este urmarea excavării infiltratului precoce ramolit, iar caverna tardivă rezultă din ramolirea şi excavarea infiltratelor tardive.

Apariţia cavernelor în cursul tuberculozei fibrocazeoase manifeste poate fi considerată constantă. Formele evidenţiabile radiologic sînt prezente în 70% din cazurile de tuberculoză fibrocazeoasă manifestă. Ele au o deosebită importanţă clinic (semnifică diseminarea largă pulmonară) şi epidemiologic (înaltă contagiozitate).

În stadiile iniţiale de constituire, caverna nu are un perete propriu. Acesta se constituie ulterior şi este format din 3 straturi. Cel mai interior dintre aceste straturi este constituit dintr-o zonă de necroză cazeoasă de 1—3 mm (comparabil cu membrana piogenă a unui abces), în care bK proliferează activ şi se găsesc în număr foarte mare (aprox. 8 000 la 100 de cîmpuri microscopice).

Stratul imediat următor este format din ţesut de granulaţie specifică, conţine puţini bK şi este înconjurat la exterior de cel de al 3-lea strat, care este fibros.

12.2.4.2.2. TUBERCULOZA FIBROCAZEOASĂ CRONICĂ (ftizia manifestă)

Această formă se dezvoltă din formele cu potențial evolutiv și netratate în timp util ale tuberculozei secundare incipiente infiltrative. Momentul esențial este *excavarea infiltratului precoce*, cu apariția cavernei (caverna precoce) și însămînțarea bronhogenă a unor noi teritorii pulmonare în sens apicocaudal.

Apar noi infiltrate pulmonare, procese de fibroză pulmonară, noi excavări (caverne tardive), leziuni pleurale (aderențe, pleurezii, pneumotorax), leziuni bronșice specifice, realizînd un „mozaic" lezional extrem de divers, sub aspectul asocierii de leziuni și al evoluției. O sistematizare anatomică și evolutivă a acestor asocieri lezionale este practic imposibilă, putîndu-se spune mai degrabă că „fiecare bolnav își face ftizia sa proprie".

Infiltratele de apariție tardivă au structură anatomică și tendințe la excavare, identice infiltratului precoce. Infiltratele tardive se disting prin localizarea lor, care poate fi oricare alta (nu numai subapical) și prin faptul că nu mai apar în parenchim pulmonar indemn, ci într-un cîmp de fibroză tardivă (infiltratul tardiv Redeker).

Tuberculoza fibronodulară prezintă leziuni macronodulare izolate, bilaterale, situate în lobii superiori, unii fibrozați, alții conținînd mici focare de ramolire, care datorită fibrozei nu se extind.

Într-un stadiu premergător apariției fibrozei pulmonare și infiltratelor tardive Redeker, este posibilă apariția prin filiație directă din infiltratul precoce excavat (caverna precoce) a unor infiltrate „fiice", cu aspect identic infiltratului rotund (precoce) Assmann (apariția în parenchim pulmonar normal).

Tuberculomul aparține ca tip lezional tuberculozei fibrocazeoase manifeste și reprezintă o modalitate evolutivă rară a unui infiltrat precoce.

Cavernele care apar în cursul tuberculozei secundare, pot fi de 2 feluri: caverne precoce (definesc trecerea la stadiul manifest al tuberculozei fibrocazeoase) și caverne tardive. Caverna precoce este urmarea excavării infiltratului precoce ramolit, iar caverna tardivă rezultă din ramolirea și excavarea infiltratelor tardive.

Apariția cavernelor în cursul tuberculozei fibrocazeoase manifeste poate fi considerată constantă. Formele evidențiabile radiologic sînt prezente în 70% din cazurile de tuberculoză fibrocazeoasă manifestă. Ele au o deosebită importanță clinic (semnifică diseminarea largă pulmonară) și epidemiologic (înaltă contagiozitate).

În stadiile inițiale de constituire, caverna nu are un perete propriu. Acesta se constituie ulterior și este format din 3 straturi. Cel mai interior dintre aceste straturi este constituit dintr-o zonă de necroză cazeoasă de 1—3 mm (comparabil cu membrana piogenă a unui abces), în care bK proliferează activ și se găsesc în număr foarte mare (aprox. 8 000 la 100 de cîmpuri microscopice).

Stratul imediat următor este format din țesut de granulație specifică, conține puțini bK și este înconjurat la exterior de cel de al 3-lea strat, care este fibros.

Interiorul cavernei poate fi traversat de axele conjunctivo-vasculare ale țesutului pulmonar de origine. Prin tracțiune elastică centrifugă, unele dintre aceste vase se dilată anevrismal, putînd explica hemoptiziile masive, alături de fenomenele de eroziune.

Dimensiunile cavernelor variază mult, de la forme cavitare mici, evidențiabile tomografic sau anatomic, pînă la cele mari, care pot depăși 10 cm diametru. Pot fi unice sau multiple și pot avea formă foarte diferită: sferică, ovalară, lenticulară, neregulată (cavități anfractuoase).

Comunicarea cu bronhia de drenaj poate rămîne permeabilă sau se poate închide parțial sau total. Dependent de acest fapt, de elasticitatea peretelui cavernei și de producția de noi cantități de material cazeos, caverna se poate „sufla", își modifică dimensiunile în cursul mișcărilor respiratorii și tusei , poate perfora în cavitatea pleurală, se poate umple (caverna plină, cu evoluție posibilă la tuberculom) sau se poate colaba (evoluție posibilă la vindecare). Cavernele persistente, cu sputa negativă de 9—12 luni (sub tuberculostatice) definesc „sindromul cavitar negativ" (*open negative syndrome*).

Diagnosticul cavernelor este în esență radiologic, elementele clinice fiind întotdeauna insuficiente (abundența sputei bacilifere, sindromul cavitar la examenul fizic).

Examenul radiologic permite distincția a 3 tipuri de caverne :

— Caverna de gradul I (precoce), cu conținutul incomplet evacuat, are aspect în „miez de pîine", delimitat periferic de un halou clar. Peretele cavernei este constituit dintr-o zonă opacă de cîțiva milimetri, care se continuă cu opacitatea infiltratului de origine, încă neramolit.

— Caverna de gradul II are perete propriu constituit, foarte subțire și elastic, conținutul este complet evacuat, iar parenchimul din jurul cavernei are transparență normală (aspectul unui inel subțire, opac, în parenchim pulmonar sănătos).

— Caverna de gradul III este o cavitate veche, cu perete intens fibrozat, ceea ce face ca forma cavernei să fie uneori neregulată. Fibroza se întinde și în parenchimul din jur, putînd chiar să mascheze cavitatea. La baza cavernei se constată un nivel deplasabil de lichid. Uneori, este vizibilă bronhia de drenaj (aspect „în rachetă").

Leziunile de fibroză pulmonară reprezintă una din reacțiile de răspuns ale parenchimului pulmonar infectat, avînd tendință de delimitare a leziunilor. Fibroza se constituie perilezional. Ea poate rămîne localizată (apical, perihilar) sau poate fi generalizată (sistematizată), interesînd întreg interstițiul pulmonar. Se realizează aspecte foarte variate de fibroză nodulară, perihilară, lobite scleroase sau un fibrotorax (un întreg plămîn este sclerozat). Fibroza, prezentă în toate formele de tuberculoză (excepție fac cazurile vindecate prin resorbție și restitutio ad integrum) poate căpăta un caracter predominant în unele forme, constituind așa-numitele tuberculoze fibroase (scleroze tuberculoase). Excavările sînt în aceste forme mici sau radiologic inaparente, ca urmare a procesului scleros. Leziunile fibroase conțin însă și leziuni specifice. Aceste forme au evoluție cronică (15—30 ani), antre-

Interiorul cavernei poate fi traversat de axele conjunctivo-vasculare ale ţesutului pulmonar de origine. Prin tracţiune elastică centrifugă, unele dintre aceste vase se dilată anevrismal, putînd explica hemoptiziile masive, alături de fenomenele de eroziune.

Dimensiunile cavernelor variază mult, de la forme cavitare mici, evidenţiabile tomografic sau anatomic, pînă la cele mari, care pot depăşi 10 cm diametru. Pot fi unice sau multiple şi pot avea formă foarte diferită : sferică, ovalară, lenticulară, neregulată (cavităţi anfractuoase).

Comunicarea cu bronhia de drenaj poate rămîne permeabilă sau se poate închide parţial sau total. Dependent de acest fapt, de elasticitatea peretelui cavernei şi de producţia de noi cantităţi de material cazeos, caverna se poate „sufla“, îşi modifică dimensiunile în cursul mişcărilor respiratorii şi tusei , poate perfora în cavitatea pleurală, se poate umple (caverna plină, cu evoluţie posibilă la tuberculom) sau se poate colaba (evoluţie posibilă la vindecare). Cavernele persistente, cu sputa negativă de 9—12 luni (sub tuberculostatice) definesc „sindromul cavitar negativ“ *(open negative syndrome)*.

Diagnosticul cavernelor este în esenţă radiologic, elementele clinice fiind întotdeauna insuficiente (abundenţa sputei bacilifere, sindromul cavitar la examenul fizic).

Examenul radiologic permite distincţia a 3 tipuri de caverne :

— Caverna de gradul I (precoce), cu conţinutul incomplet evacuat, are aspect în „miez de pîine“, delimitat periferic de un halou clar. Peretele cavernei este constituit dintr-o zonă opacă de cîţiva milimetri, care se continuă cu opacitatea infiltratului de origine, încă neramolit.

— Caverna de gradul II are perete propriu constituit, foarte subţire şi elastic, conţinutul este complet evacuat, iar parenchimul din jurul cavernei are transparenţă normală (aspectul unui inel subţire, opac, în parenchim pulmonar sănătos).

— Caverna de gradul III este o cavitate veche, cu perete intens fibrozat, ceea ce face ca forma cavernei să fie uneori neregulată. Fibroza se întinde şi în parenchimul din jur, putînd chiar să mascheze cavitatea. La baza cavernei se constată un nivel deplasabil de lichid. Uneori, este vizibilă bronhia de drenaj (aspect „în rachetă“).

Leziunile de fibroză pulmonară reprezintă una din reacţiile de răspuns ale parenchimului pulmonar infectat, avînd tendinţă de delimitare a leziunilor. Fibroza se constituie perilezional. Ea poate rămîne localizată (apical, perihilar) sau poate fi generalizată (sistematizată), interesînd întreg interstiţiul pulmonar. Se realizează aspecte foarte variate de fibroză nodulară, perihilară, lobite scleroase sau un fibrotorax (un întreg plămîn este sclerozat). Fibroza, prezentă în toate formele de tuberculoză (excepţie fac cazurile vindecate prin resorbţie şi restitutio ad integrum) poate căpăta un caracter prédominant în unele forme, constituind aşa-numitele tuberculoze fibroase (scleroze tuberculoase). Excavările sînt în aceste forme mici sau radiologic inaparente, ca urmare a procesului scleros. Leziunile fibroase conţin însă şi leziuni specifice. Aceste forme au evoluţie cronică (15—30 ani), antrenînd în final emfizem difuz, bronhoree purulentă continuă și insuficiență respiratorie cronică.

Se cunosc în acest cadru 2 entități distincte :

— Fibrotoraxul (plămîn scleros, retractat, cu prezența de bronșiectazii, dar fără elemente active tuberculoase — caverne) constituie o sechelă apărută după o tuberculoză primară (postpleuretică sau postatelectatică).

— Plămînul distrus tuberculos (plămînul opac) prezintă leziuni specifice (caverne) și nespecifice ; retracția fibroasă și bronșiectaziile sînt mai puțin marcate (fig. *12.64.*).

Leziunile pleurale sînt foarte diverse : aderențe pleurale sau pahipleurite retractile întinse (consecință a unor pleurezii fibrinoase sau exsudative), pneumotorax, piopneumotorax, pleurezii.

Leziunile bronșice pot fi activ-evolutive, mai ales active (la început) sau leziuni sechelare. Formele evolutive rezidă anatomic în leziuni de tip infiltrativ (congestie, edem, leziuni specifice foliculare), de tip ulcerat sau forme stenozante. Perforațiile gangliobronșice sînt rare în tuberculoza secundară, fiind apanajul formelor de ftizie din cadrul primoinfecțiilor tardive (ftizie primară, forme cu intricare de stadii).

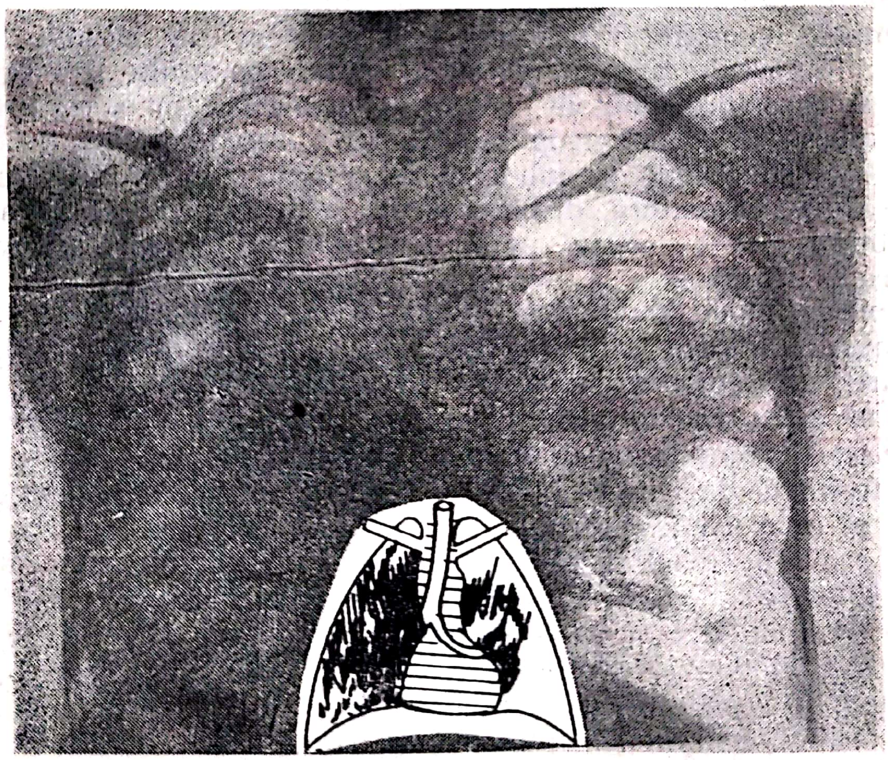


Fig. 12.64. — *Plămîn distrus tuberculos drept.* Leziuni infiltrative (ulcerate ?) perihilar stîng (colecția I. N. Balaban).

Dintre leziunile inactive reziduale, *bronșiectazia* se consideră a fi frecventă în tuberculoza secundară, însă nu devine clinic manifestă (supurație bronșică), decît în aprox. 5% din cazuri, ca urmare a localinînd în final emfizem difuz, bronhoree purulentă continuă şi insuficienţă respiratorie cronică.

Se cunosc în acest cadru 2 entităţi distincte :

— Fibrotoraxul (plămîn scleros, retractat, cu prezenţa de bronşiectazii, dar fără elemente active tuberculoase — caverne) constituie o sechelă apărută după o tuberculoză primară (postpleuretică sau postatelectatică).

— Plămînul distrus tuberculos (plămînul opac) prezintă leziuni specifice (caverne) şi nespecifice ; retracţia fibroasă şi bronşiectaziile sînt mai puţin marcate (fig. *12.64.).*

Leziunile pleurale sînt foarte diverse : aderenţe pleurale sau pahipleurite retractile întinse (consecinţă a unor pleurezii fibrinoase sau exsudative), pneumotorax, piopneumotorax, pleurezii.

Leziunile bronşice pot fi activ-evolutive, mai ales active (la început) sau leziuni sechelare. Formele evolutive rezidă anatomic în leziuni de tip infiltrativ (congestie, edem, leziuni specifice foliculare), de tip ulcerat sau forme stenozante. Perforaţiile gangliobronşice sînt rare în tuberculoza secundară, fiind apanajul formelor de ftizie din cadrul primoinfecţiilor tardive (ftizie primară, forme cu intricare de stadii).

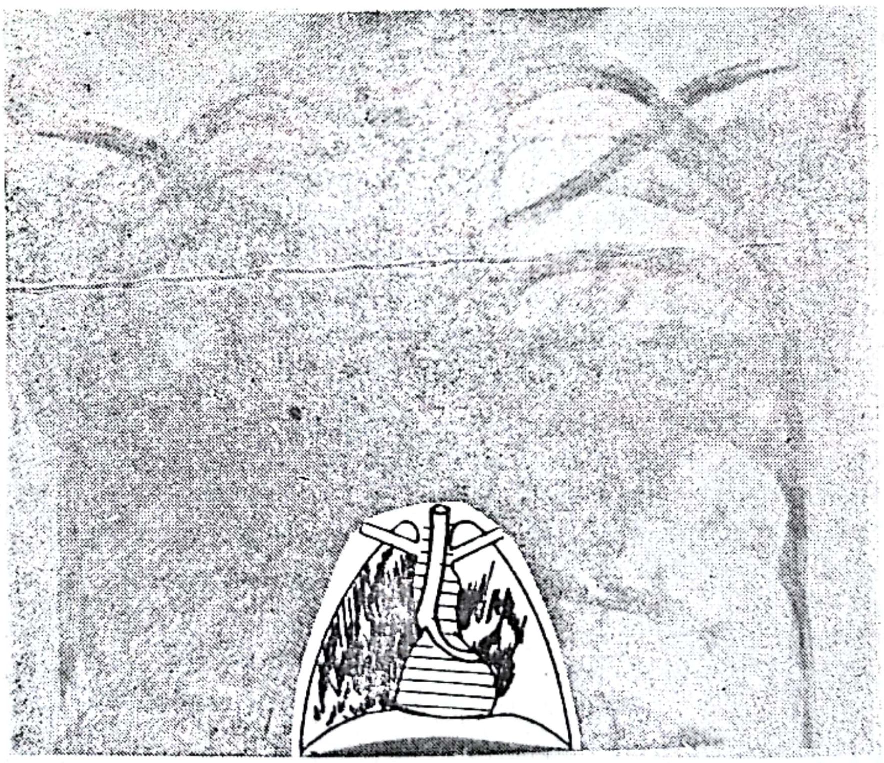


Fig. 12.64. — ***Plămîn distrus tuberculos drept.*** Leziuni infiltrative (ulcerate ?) perihilar stîng (colecţia I. N. Balaban).

Dintre leziunile inactive reziduale, *bronşiectazia* se consideră a fi frecventă în tuberculoza secundară, însă nu devine clinic manifestă (supuraţie bronşică), decît în aprox. 5% din cazuri, ca urmare a localizărilor preferențiale în lobii superiori, care au condiții favorabile de drenaj.

Bronholitiaza constă în inclavarea în peretele unei bronhii, de obicei de calibru mare, a unor noduli calcificați putîndu-se solda uneori cu eliminarea în cursul tusei a unui bronholit.

Leziunile bronșice sînt deseori responsabile de producerea unor hemoptizii.

Deși între leziunile tuberculoase pulmonare și bronșice există neîndoielnice relații de cauzalitate reciprocă, evoluția lor sub tratament este uneori disociată, unele putîndu-se vindeca în timp ce altele persistă.

Leziunile bronșice infiltrative și ulcerate au de obicei evoluție rapid favorabilă sub tratament tuberculostatic, spre deosebrie de formele cicatriceale active, care sînt mult mai puțin influențate.

Simptomatologia clinică, dependentă în mare măsură de puseurile evolutive sau de perioadele de acalmie, se agravează cu fiecare episod acut următor.

Evoluția bolii, în acest stadiu, este cronică și în mod caracteristic ciclică, cu perioade de acutizare corespunzînd apariției de noi focare tuberculoase pulmonare, separate de remisiuni.

Semnele generale realizează prin asociere un tablou destul de evocator : febră, alterarea progresivă a stării generale, astenie, anorexie, transpirații predominant nocturne, paloare, emaciere progresivă.

Manifestările funcționale respiratorii : tuse, expectorație purulentă, uneori abundentă (bronhoreea se accentuează în puseu evolutiv), cu spută intens baciliferă, dispnee de efort (ulterior și de repaus), cianoză a buzelor și a patului unghial, hemoptizii (uneori masive, amenințătoare de viață).

Semnele fizice pulmonare sînt deseori nespecifice și variabile, dependent de natura leziunilor anatomice subiacente : sindrom de condensare, sindrom cavitar, sindrom pleuretic, semne bronșice, semne de pneumo- sau piopneumotorax, de pahipleurită etc.

Aspectele radiologice realizează imagini extrem de polimorfe, foarte diferite de la caz la caz, ca și în evoluția bolii, rezultat al intricării și asocierii în proporții inegale a diferitelor tipuri lezionale : infiltrate, caverne de diferite tipuri și dimensiuni (uneori aspect policavitar) (fig. *12.65., 12.66.*), leziuni de fibroză liniară sau nodulară, tulburări de ventilație, imagini pleurale diferite (pleurezii, pahipleurită, pneumo- sau piopneumotorax) etc.

Examenul tomografic poate evidenția excavări de mici dimensiuni ale leziunilor minime apicale (cu sau fără infiltrație perifocală, eventual cu mici zone centrale ramolite) etc. Uneori, este necesară bronhografia (bronșiectazie, stenoze bronșice, bronholitiază etc.).

Examenul bronhoscopic este indispensabil diagnosticului de tuberculoză bronșică, a sechelelor bronșice, în stabilirea originii unei hemoptizii.

Examenul bacteriologic constituie argumentul decisiv al diagnosticului etiologic și repetarea lui în dinamică oferă proba eficienței tratamentului tuberculostatic.

zărilor preferenţiale în lobii superiori, care au condiţii favorabile de drenaj.

Bronholitiaza constă în inclavarea în peretele unei bronhii, de obicei de calibru mare, a unor noduli calcificaţi putîndu-se solda uneori cu eliminarea în cursul tusei a unui bronholit.

Leziunile bronşice sînt deseori responsabile de producerea unor hemoptizii.

Deşi între leziunile tuberculoase pulmonare şi bronşice există neîndoielnice relaţii de cauzalitate reciprocă, evoluţia lor sub tratament este uneori disociată, unele putîndu-se vindeca în timp ce altele persistă.

Leziunile bronşice infiltrative şi ulcerate au de obicei evoluţie rapid favorabilă sub tratament tuberculostatic, spre deosebrie de formele cicatriceale active, care sînt mult mai puţin influenţate.

Simptomatologia clinică, dependentă în mare măsură de puseurile evolutive sau de perioadele de acalmie, se agravează cu fiecare episod acut următor.

Evoluţia bolii, în acest stadiu, este cronică şi în mod caracteristic ciclică, cu perioade de acutizare corespunzînd apariţiei de noi focare tuberculoase pulmonare, separate de remisiuni.

Semnele generale realizează prin asociere un tablou destul de evocator : febră, alterarea progresivă a stării generale, astenie, anorexie, transpiraţii predominant nocturne, paloare, emaciere progresivă.

Manifestările funcţionale respiratorii : tuse, expectoraţie purulentă, uneori abundentă (bronhoreea se accentuează în puseu evolutiv), cu spută intens bacilliferă, dispnee de efort (ulterior şi de repaus), cianoză a buzelor şi a patului unghial, hemoptizii (uneori masive, amenințătoare de viață).

Semnele fizice pulmonare sînt deseori nespecifice şi variabile, dependent de natura leziunilor anatomice subiacente : sindrom de condensare, sindrom cavitar, sindrom pleuretic, semne bronşice, semne de pneumo- sau piopneumotorax, de pahipleurită etc.

Aspectele radiologice realizează imagini extrem de polimorfe, foarte diferite de la caz la caz, ca şi în evoluţia bolii, rezultat al intricării şi asocierii în proporţii inegale a diferitelor tipuri lezionale : infiltrate, caverne de diferite tipuri şi dimensiuni (uneori aspect policavitar) (fig. *12.65., 12.66.),* leziuni de fibroză liniară sau nodulară, tulburări de ventilaţie, imagini pleurale diferite (pleurezii, pahipleurită, pneumo- sau piopneumotorax) etc.

Examenul tomografic poate evidenţia excavări de mici dimensiuni ale leziunilor minime apicale (cu sau fără infiltraţie perifocală, eventual cu mici zone centrale ramolite) etc. Uneori, este necesară bronhografia (bronşiectazie, stenoze bronşice, bronholitiază etc.).

Examenul bronhoscopic este indispensabil diagnosticului de tuberculoză bronşică, a sechelelor bronşice, în stabilirea originii unei hemoptizii.

Examenul bacteriologic constituie argumentul decisiv al diagnosticului etiologic şi repetarea lui în dinamică oferă proba eficienţei tratamentului tuberculostatic.

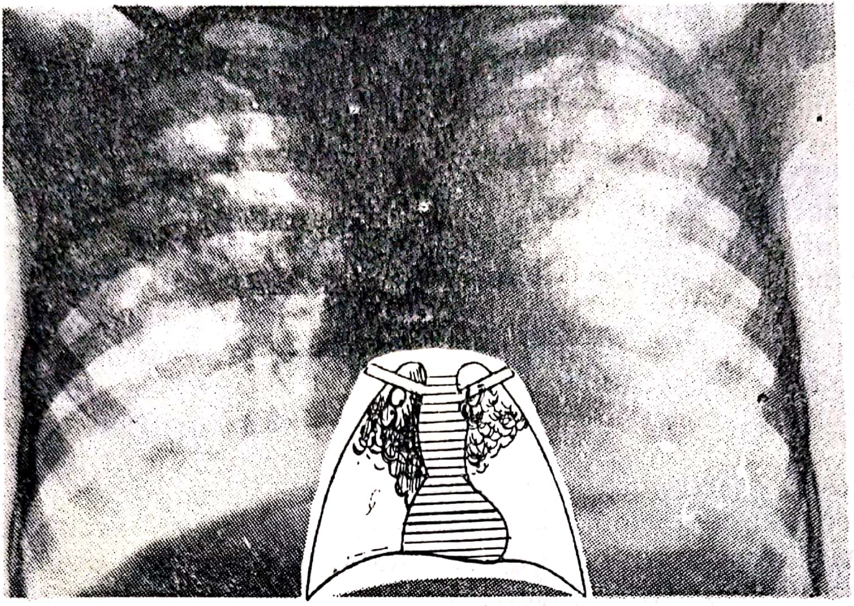


Fig. 12.65. — Tuberculoză ulcerocazeoasă lob superior drept (colecția I. N. Balaban).

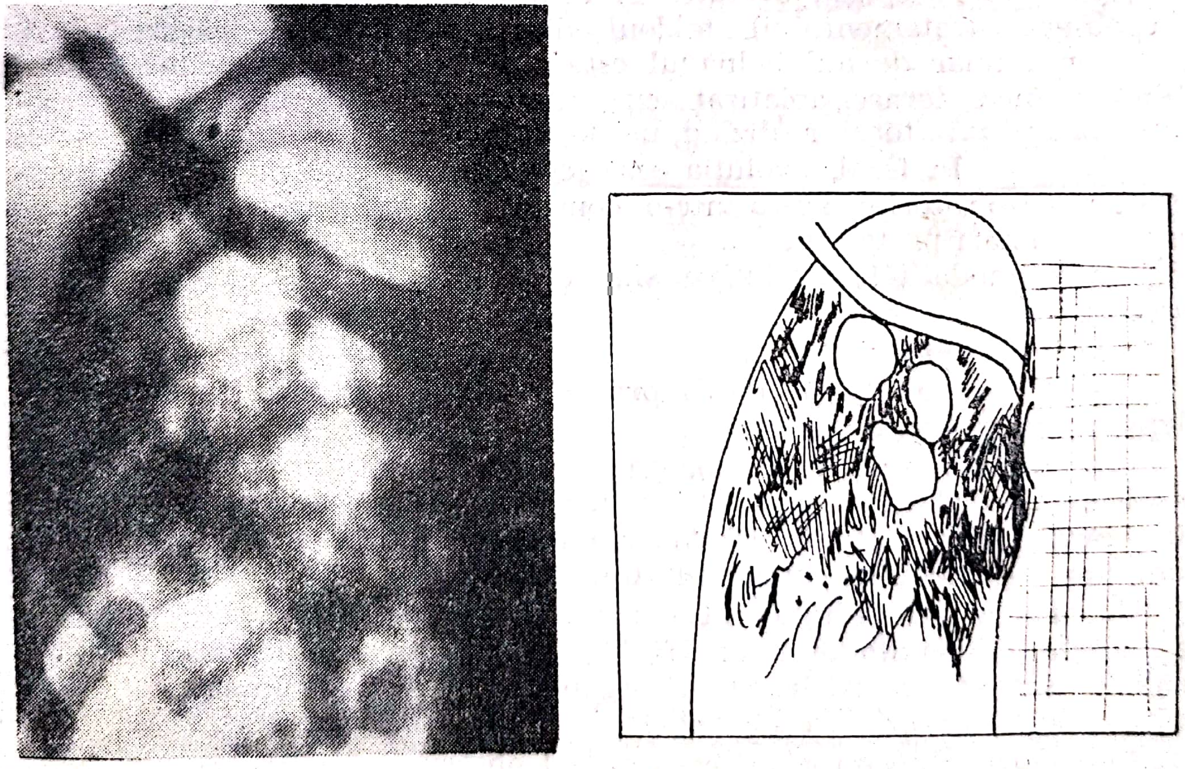


Fig. 12.66. — Același caz din fig. *12.65.* Imagine mărită (colecția I. N. Balaban).

Explorarea funcțională respiratorie evidențiază un sindrom de tip restrictiv (capacitate pulmonară totală, volum rezidual și capacitate vitală diminuate), la care prezența unor leziuni bronșice de tipul stenozelor cicatriceale, sau al proliferărilor polipoase endobronșice poate adăuga o componentă obstructivă, tradusă prin diminuarea VEMS și a indicelui Tiffeneau.

Diagnosticul pozitiv rezultă din :

— contextul epidemiologic (noțiunea de contact) ;

— aspectul clinic și, mai ales, radiologic evocator ;

— IDR la PPD pozitivă, apreciată în raport cu prezența cicatricei vaccinale și cu data ultimei vaccinări BCG ;

— izolarea bK (argument decisiv).

În afara diagnosticului de boală, mai trebuie făcute următoarele precizări :

— natura și extensia leziunilor ;

— precizarea formei de tuberculoză (primară. secundară) ;

— stabilirea gradului de activitate (ftizie activ evolutivă, ftizie inactivă neevolutivă, ftizie inactivă) ;

— precizarea stadiului epidemiologic (contagiozitate) ;

— stabilirea capacității de muncă : integrală (absența fenomenelor de insuficiență respiratorie), parțială (insuficiență respiratorie prezentă, însă compensată în repaus și la efort mediu) și pierdută (insuficiență respiratorie manifestă în repaus, decompensată).

Evoluția în marea majoritate a cazurilor, este cronică, cu repetate puseuri. În perioadele de acalmie, care separă episoadele acute, întregul tablou clinic și radiologic se atenuează.

Cu fiecare episod evolutiv în condițiile evoluției naturale a bolii (în absența tratamentului), tabloul clinic se agravează progresiv și, după un număr de ani bolnavul este cașectic, palid, cu cianoză, tuse, febră hectică, torace aplatizat, cu tiraj, transpirații profuze, expectorație purulentă, totul realizînd un tablou evocator, cunoscut ca *habitus phtisicus*. În final, evoluția este fatală, în cașexie progresivă, insuficiență respiratorie sau printr-o complicație (hemoptizie, pneumotorax, diseminări preterminale).

Alte modalități evolutive sînt comparativ mult mai rare decît precedenta.

Forme clinice :

— Forma abortivă (Bard) prezintă regresie și închistare fibroasă după primul puseu evolutiv.

— Forma cavitară staționară *(open negative syndrome)* prezintă persistența îndelungată a unei imagini cavitare deterjate, cu perete subțire, fără infiltrat în jur, cu bK negativ în spută de cel puțin 9—12 luni, după un tratament tuberculostatic anterior.

— Forma cu evoluție într-un singur puseu (Et. Bernard) conduce la moarte în maximum 1 an, fără perioade de acalmie, traducînd o maximă scădere de rezistență a organismului infectat (malnutriție severă, condiții de război, lagăre etc.).

— Forma hipercronică, excepțional observată înainte, este în prezent o modalitate evolutivă devenită ceva mai frecventă, dependent de instituirea unor scheme incorecte de tratament și apariția de bK polirezistenți. Evoluția este cronică, cu puseuri repetate, întrerupte de remisiuni, pe care le induc introducerea în tratament a unor noi tuberculostatice. În final, evoluția nu mai poate fi influențată terapeutic și este invariabil fatală, într-un tablou de ftizie gravă, comparabil cu acela al ftizicilor din perioada care a premers introducerii tuberculostaticelor.

— Forma cu plămîn opac („plămîn distrus unilateral") aparține cadrului formelor hipercronice (vezi fig. *12.64.).*

Complicațiile ftiziei cronice sînt numeroase și în mare măsură evitabile, în funcție de precocitatea și corectitudinea tratamentului: pneumotorax, piopneumotorax, hemoptizii, pleurezie, empiem, diseminări limfohematogene, laringită tuberculoasă, amiloidoza renală, insuficiența cronică respiratorie, cord pulmonar cronic, supurații bronșice supraadăugate, complicații terapeutice (legate de reacțiile adverse medicamentoase).

Prognosticul ftiziei cronice este dependent de următorii factori:

— precocitatea și corectitudinea tratamentului;

— sensibilitatea bK la tuberculostatice;

— potențialul biologic al bolnavului, determinat de vîrstă, sex, boli asociate, stare de nutriție etc.;

— complicațiile eventuale, extensia leziunilor, gradul de insuficiență respiratorie etc.

12.2.4.3. TRATAMENTUL COMPLEX AL TUBERCULOZEI SECUNDARE

Din planul terapeutic complex al tuberculozei secundare (într-o măsură adaptabil și tuberculozei primare), se va insista mai ales asupra chimioterapiei cu tuberculostatice.

Tratamentul igienodietetic, climatoterapia și cura sanatorială. Tratamentul bolnavilor nou-depistați se va desfășura, într-o primă etapă, *într-un serviciu de ftiziologie specializat,* pentru stabilirea formei clinice de boală, sensibilității bK, atitudinii terapeutice optime și obținerea negativării sputei (3 examene succesive). Spitalizarea inițială poate fi continuată printr-o *cură sanatorială,* care asigură supravegherea corectă a tratamentului, izolarea bolnavului pe durata contagiozității și confortul fizic și psihologic necesar vindecării.

Repausul este o metodă indispensabilă în toate formele de tuberculoză. În formele activ evolutive sau complicate, repausul la pat este recomandat 3—6 luni. După dispariția semnelor de activitate (semnele generale și funcționale prezentate anterior) și în funcție de aspectul clinic și radiologic, repausul devine relativ, permițîndu-se o activitate fizică minimă (activitate în cameră, plimbare).

Alimentația trebuie să asigure un aport caloric adecvat (fără supraalimentație !), să fie variată, pregătită din alimente proaspete, să asigure un aport adecvat în toate principiile nutritive, să fie oferită într-o manieră agreabilă, în 3—4 mese pe zi, la ore regulate.

Climatoterapia poate fi recomandată sub forma curelor de munte (în formele recente și limitate de boală, care evoluează în special la tineri), a curelor submontane și de cîmpie (în formele febrile, întinse, instituirea unor scheme incorecte de tratament și apariția de bK polirezistenți. Evoluția este cronică, cu puseuri repetate, întrerupte de remisiuni, pe care le induc introducerea în tratament a unor noi tuberculostatice. În final, evoluția nu mai poate fi influențată terapeutic și este invariabil fatală, într-un tablou de ftizie gravă, comparabil cu acela al ftizicilor din perioada care a premers introducerii tuberculostaticelor.

— Forma cu plămîn opac („plămîn distrus unilateral") aparține cadrului formelor hipercronice (vezi fig. *12.64.*).

Complicațiile ftiziei cronice sînt numeroase și în mare măsură evitabile, în funcție de precocitatea și corectitudinea tratamentului : pneumotorax, piopneumotorax, hemoptizii, pleurezie, empiem, diseminări limfohematogene, laringită tuberculoasă, amiloidoza renală, insuficiența cronică respiratorie, cord pulmonar cronic, supurații bronșice supraadăugate, complicații terapeutice (legate de reacțiile adverse medicamentoase).

Prognosticul ftiziei cronice este dependent de următorii factori :

— precocitatea și corectitudinea tratamentului ;

— sensibilitatea bK la tuberculostatice ;

— potențialul biologic al bolnavului, determinat de vîrstă, sex, boli asociate, stare de nutriție etc. ;

— complicațiile eventuale, extensia leziunilor, gradul de insuficiență respiratorie etc.

12.2.4.3. TRATAMENTUL COMPLEX AL TUBERCULOZEI SECUNDARE

Din planul terapeutic complex al tuberculozei secundare (într-o măsură adaptabil și tuberculozei primare), se va insista mai ales asupra chimioterapiei cu tuberculostatice.

Tratamentul igienodietetic, climatoterapia și cura sanatorială. Tratamentul bolnavilor nou-depistați se va desfășura, într-o primă etapă, *într-un serviciu de ftiziologie specializat,* pentru stabilirea formei clinice de boală, sensibilității bK, atitudinii terapeutice optime și obținerea negativării sputei (3 examene succesive). Spitalizarea inițială poate fi continuată printr-o *cură sanatorială,* care asigură supravegherea corectă a tratamentului, izolarea bolnavului pe durata contagiozității și confortul fizic și psihologic necesar vindecării.

Repausul este o metodă indispensabilă în toate formele de tuberculoză. În formele activ evolutive sau complicate, repausul la pat este recomandat 3—6 luni. După dispariția semnelor de activitate (semnele generale și funcționale prezentate anterior) și în funcție de aspectul clinic și radiologic, repausul devine relativ, permițîndu-se o activitate fizică minimă (activitate în cameră, plimbare).

Alimentația trebuie să asigure un aport caloric adecvat (fără supraalimentație !), să fie variată, pregătită din alimente proaspete, să asigure un aport adecvat în toate principiile nutritive, să fie oferită într-o manieră agreabilă, în 3—4 mese pe zi, la ore regulate.

Climatoterapia poate fi recomandată sub forma curelor de munte (în formele recente și limitate de boală, care evoluează în special la tineri), a curelor submontane și de cîmpie (în formele febrile, întinse, în puseu evolutiv, în special la bătrîni sau indivizi taraţi, care nu suportă clima montană). Clima maritimă este indicată exclusiv în tuberculozele osteoarticulare.

Chimioterapia tuberculostatică. Se recomandă, în prezent, *scheme standardizate de tratament strict supravegheat* (T.S.S.), adică fiecare priză medicamentoasă să se facă sub observaţia unui cadru sanitar (în regimurile de administrare 2/7, adică de două ori pe săptămînă).

Tratamentul iniţial va fi înlocuit, în caz de eşec terapeutic cu un tratament de reluare (retratament).

Pentru tratamentul iniţial, se recomandă unul din următoarele regimuri standard, cu durata de 3 + 6 luni şi cu administrare de 2 ori pe săptămînă (2/7).

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă + streptomicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Regimul I este indicat în cazurile de ftizie cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de peste 2 cm.

Regimul II este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară şi pentru pleureziile serofibrinoase tuberculoase.

Excepţiile de la regimurile I şi II de prim tratament sînt formele grave de ftizie (forme policavitare, caverne gigante, forme pneumonice şi bronhopneumonice), formele diseminative hematogene (miliare, cu tablou clinic sever) şi cazurile de recăderi sau recidive. În aceste cazuri se indică

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + streptomicină + pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină + pirazinamidă*

Atunci cînd contextul clinic şi bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din tuberculostaticele regimului standard aplicat (din cauza existenţei unei chimiorezistenţe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacţii adverse grave sau a lipsei temporare a medicamentului), acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul, cu valoare apropiată.

Se recomandă multă reţinere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacităţii şi o scădere a toleranţei.

În caz de eşec terapeutic (lipsa negativării în culturi ; repozitivarea culturilor, începînd din luna a V-a de la începerea tratamentului, cu condiţia ca această pozitivitate să fie înregistrată în condiţii de aplicare corectă a tratamentului), regimurile standard vor fi abandonate şi se vor aplica regimuri individualizate, care se conduc pe baza antibiogramei. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 tuberculostatice din care 2 trebuie să fie tuberculostatice la care bK să fie sensibili sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

în puseu evolutiv, în special la bătrîni sau indivizi tarați, care nu suportă clima montană). Clima maritimă este indicată exclusiv în tuberculozele osteoarticulare.

Chimioterapia tuberculostatică. Se recomandă, în prezent, *scheme standardizate de tratament strict supravegheat* (T.S.S.), adică fiecare priză medicamentoasă să se facă sub observația unui cadru sanitar (în regimurile de administrare 2/7, adică de două ori pe săptămînă).

Tratamentul inițial va fi înlocuit, în caz de eșec terapeutic cu un tratament de reluare (retratament).

Pentru *tratamentul inițial*, se recomandă unul din următoarele regimuri standard, cu durata de 3 + 6 luni și cu administrare de 2 ori pe săptămînă (2/7).

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol*

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol*

Regimul I este indicat în cazurile de ftizie cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de peste 2 cm.

Regimul II este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară și pentru pleureziile serofibrinoase tuberculoase.

Excepțiile de la regimurile I și II de prim tratament sînt formele grave de ftizie (forme policavitare, caverne gigante, forme pneumonice și bronhopneumonice), formele diseminative hematogene (miliare, cu tablou clinic sever) și cazurile de recăderi sau recidive. În aceste cazuri se indică

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *streptomicină* + *pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *pirazinamidă*

Atunci cînd contextul clinic și bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din tuberculostaticele regimului standard aplicat (din cauza existenței unei chimiorezistențe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacții adverse grave sau a lipsei temporare a medicamentului), acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul, cu valoare apropiată.

Se recomandă multă reținere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacității și o scădere a toleranței.

În caz de eșec terapeutic (lipsa negativării în culturi ; repozitivarea culturilor, începînd din luna a V-a de la începerea tratamentului, cu condiția ca această pozitivitate să fie înregistrată în condiții de aplicare corectă a tratamentului), regimurile standard vor fi abandonate și se vor aplica regimuri individualizate, care se conduc pe baza antibiogramei. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 tuberculostatice din care 2 trebuie să fie tuberculostatice la care bK să fie sensibili sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

în puseu evolutiv, în special la bătrîni sau indivizi taraţi, care nu suportă clima montană). Clima maritimă este indicată exclusiv în tuberculozele osteoarticulare.

Chimioterapia tuberculostatică. Se recomandă, în prezent, *scheme standardizate de tratament strict supravegheat* (T.S.S.), adică fiecare priză medicamentoasă să se facă sub observaţia unui cadru sanitar (în regimurile de administrare 2/7, adică de două ori pe săptămînă).

Tratamentul iniţial va fi înlocuit, în caz de eşec terapeutic cu un tratament de reluare (retratament).

Pentru *tratamentul iniţial*, se recomandă unul din următoarele regimuri standard, cu durata de 3 + 6 luni şi cu administrare de 2 ori pe săptămînă (2/7).

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol*

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *etambutol*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol*

Regimul I este indicat în cazurile de ftizie cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de peste 2 cm.

Regimul II este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară şi pentru pleureziile serofibrinoase tuberculoase.

Excepţiile de la regimurile I şi II de prim tratament sînt formele grave de ftizie (forme policavitare, caverne gigante, forme pneumonice şi bronhopneumonice), formele diseminative hematogene (miliare, cu tablou clinic sever) şi cazurile de recăderi sau recidive. În aceste cazuri se indică

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă* + *rifampicină* + *streptomicină* + *pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă* + *streptomicină* + *pirazinamidă*

Atunci cînd contextul clinic şi bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din tuberculostaticele regimului standard aplicat (din cauza existenţei unei chimiorezistenţe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacţii adverse grave sau a lipsei temporare a medicamentului), acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul, cu valoare apropiată.

Se recomandă multă reţinere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacităţii şi o scădere a toleranţei.

În caz de eşec terapeutic (lipsa negativării în culturi ; repozitivarea culturilor, începînd din luna a V-a de la începerea tratamentului, cu condiţia ca această pozitivitate să fie înregistrată în condiţii de aplicare corectă a tratamentului), regimurile standard vor fi abandonate şi se vor aplica regimuri individualizate, care se conduc pe baza antibiogramei. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 tuberculostatice din care 2 trebuie să fie tuberculostatice la care bK să fie sensibili sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

în puseu evolutiv, în special la bătrîni sau indivizi tarați, care nu suportă clima montană). Clima maritimă este indicată exclusiv în tuberculozele osteoarticulare.

Chimioterapia tuberculostatică. Se recomandă, în prezent, *scheme standardizate de tratament strict supravegheat* (T.S.S.), adică fiecare priză medicamentoasă să se facă sub observația unui cadru sanitar (în regimurile de administrare 2/7, adică de două ori pe săptămînă).

Tratamentul inițial va fi înlocuit, în caz de eșec terapeutic cu un tratament de reluare (retratament).

Pentru *tratamentul inițial*, se recomandă unul din următoarele regimuri standard, cu durata de 3 + 6 luni și cu administrare de 2 ori pe săptămînă (2/7).

Regimul I : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Regimul II : 3 luni : *izoniazidă + streptomicină + etambutol*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină* sau *izoniazidă + etambutol*

Regimul I este indicat în cazurile de ftizie cu bK pozitiv în spută la examenul direct sau prezentînd o imagine cavitară patentă, cu diametrul de peste 2 cm.

Regimul II este indicat pentru formele limitate, paucibacilare (negative la examenul direct) de tuberculoză pulmonară și pentru pleureziile serofibrinoase tuberculoase.

Excepțiile de la regimurile I și II de prim tratament sînt formele grave de ftizie (forme policavitare, caverne gigante, forme pneumonice și bronhopneumonice), formele diseminative hematogene (miliare, cu tablou clinic sever) și cazurile de recăderi sau recidive. În aceste cazuri se indică

Regimul III : 3 luni : *izoniazidă + rifampicină + streptomicină + pirazinamidă*
6 luni : *izoniazidă + streptomicină + pirazinamidă*

Atunci cînd contextul clinic și bacteriologic impune abandonarea utilizării unuia din tuberculostaticele regimului standard aplicat (din cauza existenței unei chimiorezistențe a bK la acel tuberculostatic, a unei reacții adverse grave sau a lipsei temporare a medicamentului), acel tuberculostatic va fi înlocuit cu altul, cu valoare apropiată.

Se recomandă multă reținere în modificarea asocierilor standard, deoarece orice înlocuire implică o reducere a eficacității și o scădere a toleranței.

În caz de eșec terapeutic (lipsa negativării în culturi ; repozitivarea culturilor, începînd din luna a V-a de la începerea tratamentului, cu condiția ca această pozitivitate să fie înregistrată în condiții de aplicare corectă a tratamentului), regimurile standard vor fi abandonate și se vor aplica regimuri individualizate, care se conduc pe baza antibiogramei. Tratamentul individualizat trebuie să includă minimum 3 tuberculostatice din care 2 trebuie să fie tuberculostatice la care bK să fie sensibili sau care nu au mai fost utilizate la bolnavul respectiv.

Reluarea tratamentului se începe și se continuă în staționar cel puțin pînă la negativarea microscopică a sputei.

Tratamentul ambulator se continuă cu schemele recomandate în spital, asigurîndu-se o perfectă regularitate a administrării lui, pînă la o durată totală de 9—12 luni.

În cazurile cînd există rezerve asupra rezolvării cazului numai prin chimioterapie (număr redus de tuberculostatice active), se va pune în discuție oportunitatea intervenției chirurgicale.

Corticoterapia. *Indicațiile* sînt restrînse: pleurezie, meningită, miliare ~~maxilare~~ asfixice, forme grave care amenință imediat prognosticul vital prin severitatea manifestărilor funcționale. În situațiile bine justificate corticoterapia va fi de scurtă durată, însoțită de măsurile uzuale de protecție (regim desodat, supliment de potasiu, pansamente gastrice).

Contraindicațiile corticoterapiei sînt cele generale (ulcer, diabet etc.) și o contraindicație particulară reprezentată de situația subpleurală a unei caverne.

Tratamentul simptomatic. Acesta se adresează tusei, expectorației, durerilor toracice, febrei etc.

Tratamentul chirurgical *(enumerare)*:

— *Tehnici de colapsoterapie,* care în prezent sînt aproape complet abandonate (pneumotoraxul artificial intrapleural; pneumoperitoneul; pneumotoraxul extrapleural; apicoliza cu plombaj de parafină, reluat apoi sub forma pneumotoraxului extraperitoneal și extramusculoperiostal blocat; toracoplastia).

— *Intervenții directe pe plămîn* (exereze pulmonare, aspirație endocavitară, cavernotomia sau speleotomia).

Tratamentul nespecific *(„de reanimare")*. Acesta se adresează formelor grave (miliare asfixice, pleurezii mari cu deplasare mediastinală, meningită tuberculoasă ș.a.).

12.3. TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

12.3.1. PLEUREZIILE TUBERCULOASE

Se pot distinge 3 forme:

1 — *Pleurezia fibrinoasă* (pleurezia „uscată", pleurita).

2 — *Pleurezia serofibrinoasă* (cea mai tipică).

3 — *Pleurezia purulentă* (empiemul toracic, abcesul rece pleural, piotoraxul), excepțională la copil.

(1) 12.3.1.1. PLEUREZIA FIBRINOASĂ

Deși poate evolua și izolat și pasager, de cele mai multe ori această formă constituie stadiul de început al unei pleurezii serofibrinoase.

Patogenia va fi discutată la pleurezia serofibrinoasă. Anatomic, se constată congestie şi depunere de fibrină la nivel pleural, fără exsudat lichidian.

Tabloul clinic poate fi discret, semnele proprii de afectare pleurală putînd fi mascate de semnele clinice ale unei primoinfecţii manifeste sau, dimpotrivă, participarea pleurală poate fi clinic foarte evidentă, constituind „semnul de apel", care conduce la descoperirea unei tuberculoze primare.

Alături de ascensiunea febrilă şi simptomatologia comună a primoinfecţiei tuberculoase (astenie, anorexie, slăbire, modificarea stării generale etc.), două semne atrag atenţia asupra participării pleurale : durerea toracică şi frecătura pleurală.

Prezenţa durerilor explică un număr de alte semne, cum sînt : respiraţia rapidă şi superficială, decubitul preferenţial pe partea afectată, pentru a diminua excursiile respiratorii generatoare de durere, tusea scurtă, iritativă, pe care copilul încearcă să şi-o stăpînească.

Examenul fizic pulmonar evidenţiază frecătura pleurală, care constituie semnul obiectiv esenţial, neînsoţită de alte modificări pulmonare.

Radiografia pulmonară evidenţiază prezenţa unei linii bordante situată laterotoracic (aspect de dublu contur parietal), uneori destul de greu de apreciat. Alteori, imaginea radiografică este de „scizurită" sau de îngroşare şi festonare diafragmatică.

Diagnosticul pozitiv nu este în toate cazurile foarte simplu. El presupune, în primul rînd, evitarea confuziei între o frecătură pleurală şi ralul crepitant, care la copil este de departe mai frecvent.

Radiografia pulmonară obiectivează depunerea pleurală de fibrină şi confirmă diagnosticul de pleurezie fibrinoasă ca atare. Etiologia tuberculoasă urmează a fi demonstrată abia din acest moment : anamneză, radiografie (imagine de complex primar sau adenopatie), izolarea rareori posibilă a bK în sucul gastric extras pe nemîncate sau în aspiratul bronşic, intradermoreacţia la PPD (cu aprecierea cicatricei vaccinale).

12.3.1.2. PLEUREZIA SEROFIBRINOASĂ

Aceasta reprezintă cea mai tipică modalitate de afectare pleurală de origine tuberculoasă. S-a spus chiar că orice pleurezie serofibrinoasă, în care nici o etiologie nu poate fi demonstrată, trebuie considerată tuberculoasă.

Pleurezia poate apărea atît în tuberculoza primară, cît şi în cea secundară. În raport cu momentul constituirii în cursul tuberculozei primare, se distinge o formă precoce, care apare în primele săptămîni de la virajul tuberculinic, şi o formă tardivă, cu prognostic comparativ mai defavorabil, apărînd la 3—7 luni (sau chiar 1—2 ani) de la primoinfecţie. Formele tardive sînt cele mai frecvente.

Patogenia este încă controversată şi nu pare a fi identică în toate cazurile. Ţinînd seama de încadrarea pleureziei în cadrul formelor

Patogenia va fi discutată la pleurezia serofibrinoasă. Anatomic, se constată congestie și depunere de fibrină la nivel pleural, fără exsudat lichidian.

Tabloul clinic poate fi discret, semnele proprii de afectare pleurală putînd fi mascate de semnele clinice ale unei primoinfecții manifeste sau, dimpotrivă, participarea pleurală poate fi clinic foarte evidentă, constituind „semnul de apel", care conduce la descoperirea unei tuberculoze primare.

Alături de ascensiunea febrilă și simptomatologia comună a primoinfecției tuberculoase (astenie, anorexie, slăbire, modificarea stării generale etc.), două semne atrag atenția asupra participării pleurale : durerea toracică și frecătura pleurală.

Prezența durerilor explică un număr de alte semne, cum sînt : respirația rapidă și superficială, decubitul preferențial pe partea afectată, pentru a diminua excursiile respiratorii generatoare de durere, tusea scurtă, iritativă, pe care copilul încearcă să și-o stăpînească.

Examenul fizic pulmonar evidențiază frecătura pleurală, care constituie semnul obiectiv esențial, neînsoțită de alte modificări pulmonare.

Radiografia pulmonară evidențiază prezența unei linii bordante situată laterotoracic (aspect de dublu contur parietal), uneori destul de greu de apreciat. Alteori, imaginea radiografică este de „scizurită" sau de îngroșare și festonare diafragmatică.

Diagnosticul pozitiv nu este în toate cazurile foarte simplu. El presupune, în primul rînd, evitarea confuziei între o frecătură pleurală și ralul crepitant, care la copil este de departe mai frecvent.

Radiografia pulmonară obiectivează depunerea pleurală de fibrină și confirmă diagnosticul de pleurezie fibrinoasă ca atare. Etiologia tuberculoasă urmează a fi demonstrată abia din acest moment : anamneză, radiografie (imagine de complex primar sau adenopatie), izolarea rareori posibilă a bK în sucul gastric extras pe nemîncate sau în aspiratul bronșic, intradermoreacția la PPD (cu aprecierea cicatricei vaccinale).

12.3.1.2. PLEUREZIA SEROFIBRINOASĂ

Aceasta reprezintă cea mai tipică modalitate de afectare pleurală de origine tuberculoasă. S-a spus chiar că orice pleurezie serofibrinoasă, în care nici o etiologie nu poate fi demonstrată, trebuie considerată tuberculoasă.

Pleurezia poate apărea atît în tuberculoza primară, cît și în cea secundară. În raport cu momentul constituirii în cursul tuberculozei primare, se distinge o formă precoce, care apare în primele săptămîni de la virajul tuberculinic, și o formă tardivă, cu prognostic comparativ mai defavorabil, apărînd la 3—7 luni (sau chiar 1—2 ani) de la primoinfecție. Formele tardive sînt cele mai frecvente.

Patogenia este încă controversată și nu pare a fi identică în toate cazurile. Ținînd seama de încadrarea pleureziei în cadrul formelor diseminate de tuberculoză, calea de producere limfohematogenă se impune a fi discutată în primul rînd.

Pentru ca o pleurezie serofibrinoasă tuberculoasă să se producă, este necesar ca organismul să fie alergic (infecția să fie preexistentă), însămînțarea pleurală de cele mai multe ori unilaterală făcîndu-se de la nivelul leziunilor pulmonare (afect primar), subcorticale sau ganglionare de aceeași parte, fie prin efracție directă, fie mai frecvent pe cale limfatică. Calea limfohematogenă poate fi considerată doar în rarele cazuri de pleurezie bilaterală sau în pleureziile survenind în cursul unor poliserozite.

Frecvența pleureziei serofibrinoase tuberculoase, la copil, este comparativ mai mică decît la adult, la care pînă la 90% din toate pleureziile serofibrinoase au etiologie tuberculoasă. La copil, în absența tratamentului antituberculos, frecvența pleureziei este de 2,5—5% din toate cazurile de primoinfecție. Sub tratament, doar aprox. 1% din copiii cu primoinfecție tuberculoasă dezvoltă o pleurezie.

Vîrsta de elecție a pleureziei serofibrinoase tuberculoase este cuprinsă la copil între 5 și 15 ani, deși rare cazuri pot fi urmărite și la copilul mic sau chiar la sugar.

Practic, pleurezia serofibrinoasă poate surveni în 2 situații : la un bolnav cu primoinfecție anterior cunoscută, cînd diagnosticul etiologic nu pune probleme de obicei, sau pleurezia poate fi aparent primitivă, în care caz etiologia nu este sugerată din primul moment.

Tabloul clinic și explorări paraclinice. *Debutul* este de cele mai multe ori *brusc*, în special la copilul mare, cu febră și manifestări respiratorii (junghi toracic, tuse, dispnee), apărute în stare de sănătate aparentă. Durerile proiectate abdominal pot preta uneori la confuzie. Alteori, debutul este *insidios*, cu astenie, anorexie, slăbire, tuse seacă discretă (dar persistentă) și febră, care se instalează progresiv. Aceste manifestări pot rămîne neobservate, uneori, diagnosticul făcîndu-se cu ocazia unui examen sistematic.

Examenul clinic, în stadiul de debut furnizează semne discrete : diminuarea unilaterală a ampliațiilor costale respiratorii, matitate la una din baze cu diminuarea murmurului vezicular, frecături pleurale.

Radiografia evidențiază o linie bordantă parietală, voalarea unuia din sinusurile costodiafragmatice sau voalarea difuză unilaterală. Radioscopic se poate aprecia în plus diminuarea mobilității respiratorii, atît a hemidiafragmului respectiv, cît și a întregului hemitorace.

În *perioada de stare*, care survine curînd și corespunde constituirii epanșamentului lichidian propriu-zis, tabloul clinic devine patent.

Febra este constantă, atingînd valori de 38—39° ; este intermitentă și durează între 10 zile și cîteva săptămîni. Poate fi precedată sau însoțită de frisoane.

Starea generală este alterată, bolnavul este palid, cu pomeții roșii, oliguric, tahicardic, anorexic, slăbește progresiv. Întregul tablou sugerează o infecție severă.

Se constată *tuse* uscată, iritativă, frecventă, *tahipnee* superficială, *dispnee* (în general moderată), rareori însoțită de *cianoză*, localizată perioral sau unghial (cazul epanşamentelor voluminoase, cu deplasare mediastinală). *Durerile* iniţiale de origine pleurală (junghi toracic, dureri proiectate abdominal), dispar, în general, imediat după separarea celor două foiţe pleurale de către apariţia revărsatului abundent.

Examenul fizic pulmonar. Inspecţia atentă permite rareori evidenţierea unei bombări a hemitoracelui afectat, dar diminuarea ampliaţiilor respiratorii de partea bolnavă este uşor de observat.

La palpare, se constată diminuarea vibraţiilor vocale de partea bolnavă. Şocul apexian poate fi deplasat în cursul revărsatelor mari. Percuţia pune în evidenţă matitatea. Pentru decelarea epanşamentelor mici, percuţia trebuie să fie uşoară. Matitatea este francă, dacă epanşamentul are un volum suficient, tonalitatea ei fiind deseori numită lemnoasă, musculară etc., fapt care o distinge de matitatea relativă din cursul hepatizărilor pneumonice. Percuţia mai evidenţiază: pierderea elasticităţii peretelui toracic, limitele colecţiei lichidiene, deplasarea cordului, dispariţia spaţiului Traube (corespunzînd zonei hipersonore dată de punga de aer din stomac), apariţia la limita superioară a colecţiei lichidiene (de obicei subclavicular) a scodismului, care corespunde unei zone de sonoritate uşor crescută (triunghi Garland).

În epanşamentele de volum mediu, percuţia atentă poate evidenţia limitele superioare ale revărsatului sub forma unei linii parabolice (linia Damoiseau), care se întinde ascendent pînă în axilă. Imediat deasupra acestei limite superioare, de obicei anterior, subclavicular, parenchimul pulmonar este uşor hipersonor (scodismul ar traduce o hiperinflaţie pulmonară compensatorie). În epanşamentele voluminoase, şocul apexian şi aria matităţii precordiale sînt deplasate spre partea sănătoasă (prin împingerea întregului mediastin). Împingerea mediastinului comprimă parenchimul pulmonar de la baza hemitoracelui opus, permiţînd punerea în evidenţă în acest teritoriu a unei zone de submatitate (clasicul triunghi Grocco-Rauchfuss). În revărsatele mari, întregul hemitorace este mat la percuţie. Matitatea lichidiană este în toate cazurile puţin deplasabilă în cursul modificărilor de poziţie (fig. *12.67.*).

La auscultaţie, se percepe diminuarea netă a murmurului vezicular de partea afectată (abolirea completă se constată rar la copil). Frecăturile pleurale se percep uneori şi în acest stadiu, însă numai la limita superioară a revărsatului, acolo unde cele 2 foiţe pleurale vin în contact prin depunerile lor fibrinoase.

Suflul pleuretic perceptibil clasic în expir, ca un suflu îndepărtat („în H aspirat"), la limita superioară a revărsatului, mai ales în revărsatele nu prea mari, la copil, ocupă deseori ambii timpi respiratori. Auscultaţia zgomotelor cardiace evidenţiază, eventual, deplasarea mediastinală din revărsatele voluminoase.

La copilul mic, ţipătul perceput auscultatoriu la nivelul peretelui toracic are o tonalitate acută, caracteristică de partea bolnavă. La copilul mare, vocea şoptită este clar percepută la nivelul lichidului (pectorilocvie afonă), făcînd impresia producerii vocii în torace, imediat sub stetoscop, în timp ce vocea înaltă este percepută cu un timbru acut particular „*chevrotant*" (egofonie, voce „de capră").

Examenul radiologic evidenţiază colecţia lichidiană. Exceptînd stadiile de debut în care examenul fizic evidenţiază o pleurezie, care pare mai mare decît se poate aprecia pe radiografie, în perioada de epanşament bine constituit se evidenţiază o opacitate a unui hemitorace, a cărei întindere este dependentă de volumul lichidului. Majoritatea pleureziilor au volum mediu şi se traduc printr-o opacitate bazală cu limită superioară parabolică, ce urcă spre axilă (linia Damoiseau) (fig. *12.68*).

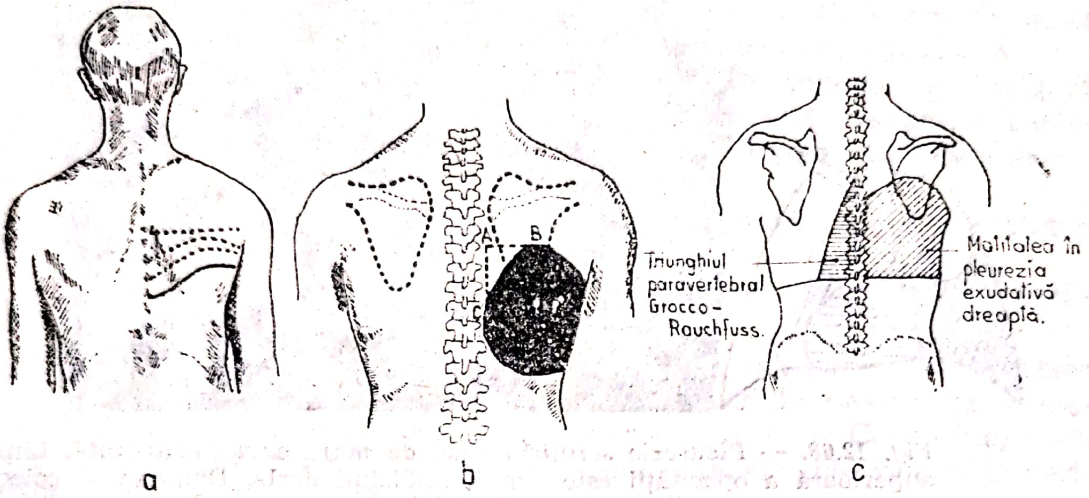

A
B
C
Triunghiul paravertebral Grocco-Rauchfuss.
Matitatea în pleurezia exudativă dreaptă.
a
b
c

Fig *12.67.* — ***Pleurezia serofibrinoasă*** (schemă). Proiecţie spaţială a zonelor de matitate, submatitate şi sonoritate:
a — schema curbei Damoiseau; *b* — curba în S a lui Garland; *c* — triunghiul Grocco-Rauchfuss; *A, B, C* — triunghiul paravertebral Garland.

Revărsatele foarte mari realizează o imagine de hemitorace opac în totalitate, cu deplasarea mediastinului spre partea sănătoasă (fig. *12.69*). Radioscopic, se poate aprecia relativa imobilitate respiratorie a hemidiafragmului de partea afectată. În plus, examenele radiologice (radiografii standard şi tomografii repetate, în special după dispariţia lichidului) pot furniza un important indiciu etiologic, prin evidenţierea frecventă a leziunilor pneumoganglionare tuberculoase subiacente. Acestea au sediul în aproape toate cazurile de partea afectată şi constau, în ordinea descrescătoare a frecvenţei, în: adenopatii mediastinale, opacităţi segmentare (atelectazii prin compresie sau fistulă), şancre de inoculare subpleurale, focare minime apicale. Prezenţa opacităţilor segmentare, după resorbţia exsudatului, obligă la examen bronhoscopic (fistulă, compresie, granulom).

Hemograma evidenţiază leucocitoză cu neutrofilie, în special în primele zile de evoluţie. Aproape constant, V.S.H. este accelerată.

Intradermoreacţia cu 2 u./0,1 ml PPD este aproape totdeauna intens pozitivă, uneori flictenulară sau necrotică.

Evidenţierea bK se poate realiza (examene repetate obligatoriu) în lichidul gastric, întrucît izolarea bK din lichidul pleural nu reuşeşte decît într-un număr limitat de cazuri.

Puncţia pleurală (exploratoare sau evacuatoare în epanşamentele mari) este cel mai important examen şi se recomandă a fi făcută de rutină, chiar în revărsatele mici. Se obţine un lichid serocitrin, care

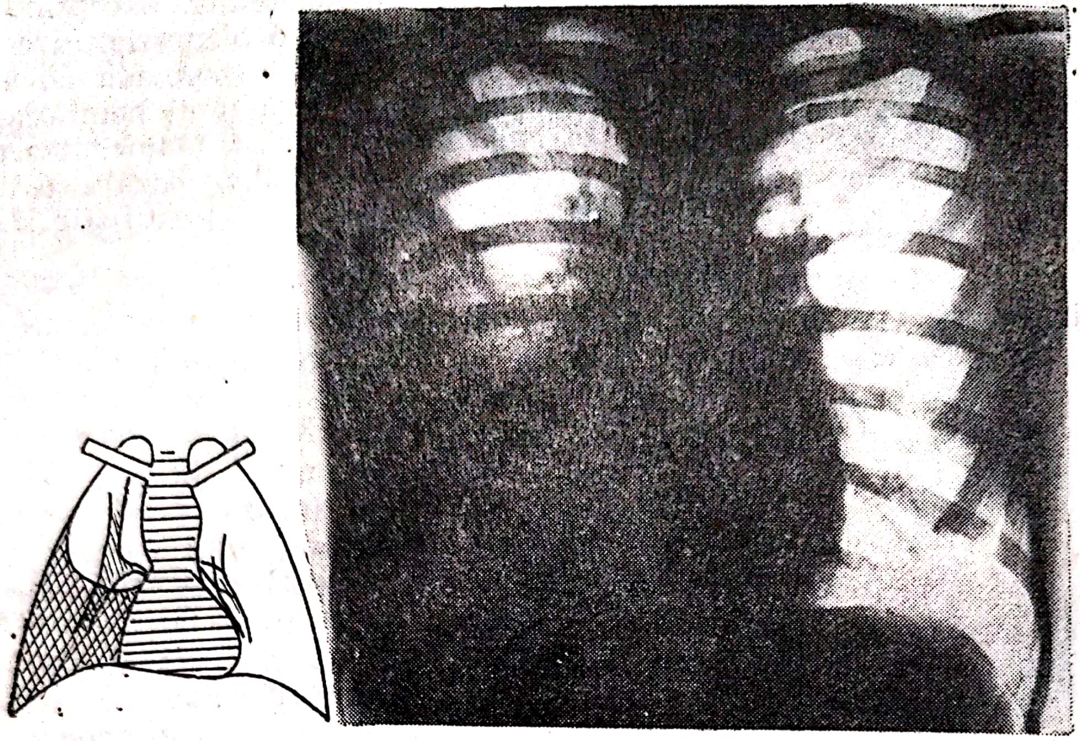


Fig. 12.68. — Pleurezie serofibrinoasă de mare cavitate dreaptă. Limita superioară a opacității este curbă, realizînd curba Damoiseau (colecția I. N. Balaban).

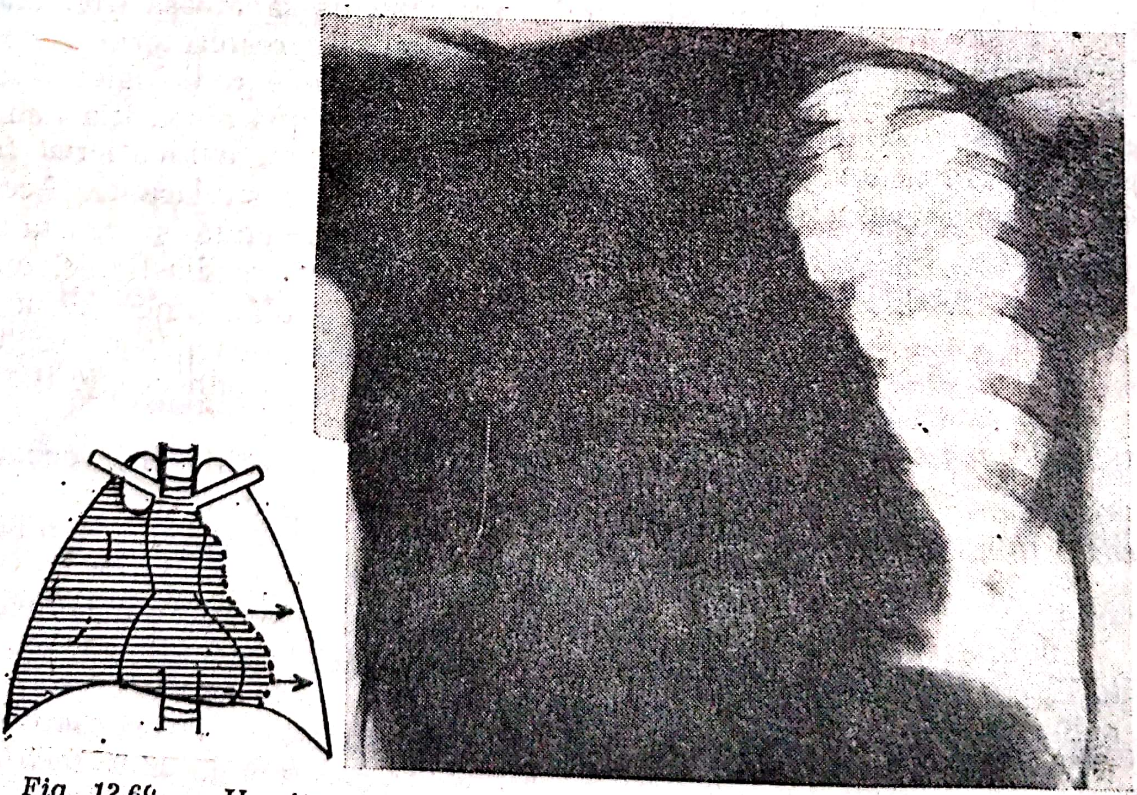


Fig. 12.69. — Hemitorace opac prin pleurezie de mare cavitate dreaptă (colecția I. N. Balaban).

prin păstrare depune văl de fibrină. Reacția Rivalta pozitivă atestă că lichidul este un exsudat. Densitatea lichidului este de peste 1 018, iar conținutul de proteine depășește 20—25 g/litru.

Citologic, sedimentul este bogat în limfocite. Frotiurile colorate cu Ziehl-Neelsen evidențiază uneori (inconstant însă) prezența de bacili acido-alcoolo-rezistenți. Prezența acestora în lichidul pleural mai poate fi demonstrată prin însămînțări pe medii de cultură și prin inoculare la cobai. În caz de culturi pozitive, se face obligatoriu antibiograma.

Valori ale glucozei în lichidul pleural de sub 70% din valoarea glicemiei constituie un argument în sprijinul etiologiei tuberculoase.

Pleuroscopia și *puncția-biopsie pleurală* sînt metode care asigură diagnosticul etiologic în 80% din cazurile, în care nici examenele bacteriologice, nici inocularea la cobai nu permit afirmarea etiologiei tuberculoase.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe datele *anamnestice, clinice, paraclinice* și *de laborator* expuse.

Diagnosticul diferențial pune probleme diferite, în funcție de etapă.

În *perioada de debut* (febră, junghi toracic, tahipnee, tuse, examen fizic pulmonar neconcludent) pot fi puse în discuție pneumonii bacteriene, o pleurezie uscată (fibrinoasă), pleurodinia (virus Coxsackie), herpes zoster, afecțiuni acute abdominale medicale sau chirurgicale, pericardita acută, o pahipleurită retractilă veche etc.

După ce *pleurezia* s-a constituit, mai ales după obținerea imaginii radiografice, trebuie excluse : atelectazia întinsă, epituberculoza (realizează clinic un sindrom pseudopleuretic), pneumoniile bacteriene (cu sau fără pleurezie), pneumonia cazeoasă, pneumonia atipică primară, stafilococia pleuropulmonară, chistul hidatic, tumorile pulmonare, malformații, pericardita exsudativă etc.

După obținerea *lichidului pleural serocitrin* prin puncție pleurală, care confirmă revărsatul pleural, se exclud alte revărsate, și anume :

— Hidrotoraxul de diferite etiologii (insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, nefrită acută, ciroză hepatică, kwashiorkor, hiperhidratare parenterală, sindrom Demon-Meigs etc.). Revărsatul are caracter de transsudat și este deseori bilateral sau se poate însoți de revărsate în alte cavități seroase (anasarcă).

— Hemotoraxul de diverse etiologii : traumatisme (plăgi penetrante, intervenții chirurgicale, perforarea accidentală a venei cave sau a venei azygos în cursul cateterismului), tumori (mezoteliom pleural, sarcoame pleurale, leucemie, carcinomatoză pleurală secundară), infarct pulmonar (foarte rar la copil), uneori chiar tuberculoza pulmonară. Sîngele este proaspăt. Foarte rar, la copil, se obține un lichid sanguinolent șocolatiu (sînge degradat), sugerînd mai frecvent o tumoare, tuberculoză sau abcese amibiene hepatice perforate.

— Chilotoraxul constă în prezența unui revărsat pleural, de obicei unilateral, cu lichid chilos, avînd originea în canalul toracic sau în ramurile acestuia. Lichidul are aspect lăptos, este steril, are reacție alcalină, se separă prin stocare în 2 straturi suprapuse, conține picături de grăsime, este bogat în limfocite și are un conținut bogat de proteine (10—60 g/l) şi lipide (4—40 g/l), conţinutul de colesterol fiind de 0,48—2 g/l.

O situaţie particulară o reprezintă pleureziile pseudochiloase (pleurezia colesterinică, Naunyn), care sînt pleurezii cronice tuberculoase sau bacteriene, în care lichidul devine lăptos prin acumulare de lipide. Lipsesc însă picăturile de grăsime, evidenţiabile microscopic într-un lichid chilos veritabil, iar administrarea unui colorant lipidic (Sudan III) nu poate evidenţia prezenţa acestuia în lichidul pleural la puncţia făcută după 10—15 minute de la administrare, spre deosebire de chilotoraxul adevărat.

— Pleureziile purulente se elimină uşor, au o etiologie bacteriană foarte diversă (stafilococ, pneumococ, streptococ, anaerobi etc.). Un lichid pleural purulent nu exclude însă o etiologie tuberculoasă (abces rece pleural).

Pleureziile serofibrinoase (cu lichid pleural exsudat serocitrin) *netuberculoase* vor trebui excluse. Pentru a face această deosebire, se vor utiliza elemente clinice, radiologice etc.. ţinîndu-se seama şi de examenul citobacteriologic al lichidului pleural şi eventual de aspectele obţinute prin puncţia-biopsie pleurală. Astfel :

— Un lichid pleural serofibrinos, cu predominanţa polinuclearelor, în parte distruse, eventual cu prezenţa de germeni, pune în discuţie o pleurezie bacteriană cu germeni piogeni, izolată sau însoţind o pneumonie sau bronhopneumonie (pleurezie parapneumonică).

— Un lichid pleural serocitrin (bacteriologic steril), cu formulă leucocitară mixtă (polinucleare integre, limfocite, celule endoteliale) sugerează o pleurezie virală (gripă, adenoviroză, varicelă, herpes, oreion, mononucleoză infecţioasă), o pleurezie rickettsiană (febră Q) sau ornitozică sau în cursul unei pneumonii atipice cu Mycoplasma pneumoniae.

— Un aspect similar al lichidului pleural poate fi rareori întîlnit într-un reumatism articular acut, uneori chiar în absenţa manifestărilor articulare. Pleurezia este minimă, localizată mai frecvent în stînga sau bilateral şi însoţeşte deseori localizări pulmonare şi cardiace ale bolii de bază. Evoluţia pleureziei se face spre vindecare în 10—15 zile.

— Un lichid serocitrin, cu predominanţa limfocitelor, poate să pună în discuţie şi o artrită reumatoidă juvenilă, afecţiuni micotice (coccidioidomicoza, toruloza, actinomicoza, blastomicoza) sau cu protozoare (amibiaza, paragonimiaza), de altfel foarte rare.

— Predominanţa în lichidul pleural a eozinofilelor mai poate sugera : chist hidatic pulmonar, infiltrat Löffler, boală Hodgkin, lupus eritematos, endocardită lentă, boală periodică. Însăşi pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă evoluează în 10% din cazuri cu un lichid în care predomină eozinofilele.

Evoluţie. În absenţa tratamentului, resorbţia lichidului pleural are loc spontan, în 3—4 săptămîni, pentru pleureziile constituite precoce în cursul primoinfecţiei şi în 6—8 săptămîni pentru pleureziile de apariţie tardivă.

Complicații *(în absența tratamentului)* :

— *Tuberculoza pulmonară secundară,* după pleurezie, apare în 5,7% din cazuri (Lincoln), cu o frecvență mai mare la pubertate.

— *Sechelele pleurale* (fig. *12.70.*) apar în 90% din cazuri, constînd în pahipleurită retractilă (hemitorace retractat, cu pensarea spațiilor intercostale, scolioză, ampliații respiratorii diminuate, matitate cu murmur vezicular diminuat de partea afectată, hemitorace radiologic opac sau cu transparență diminuată și puncție pleurală exploratorie negativă). Formele severe determină insuficiență respiratorie cu evoluție cronică și fac necesară intervenția chirurgicală (decorticare).

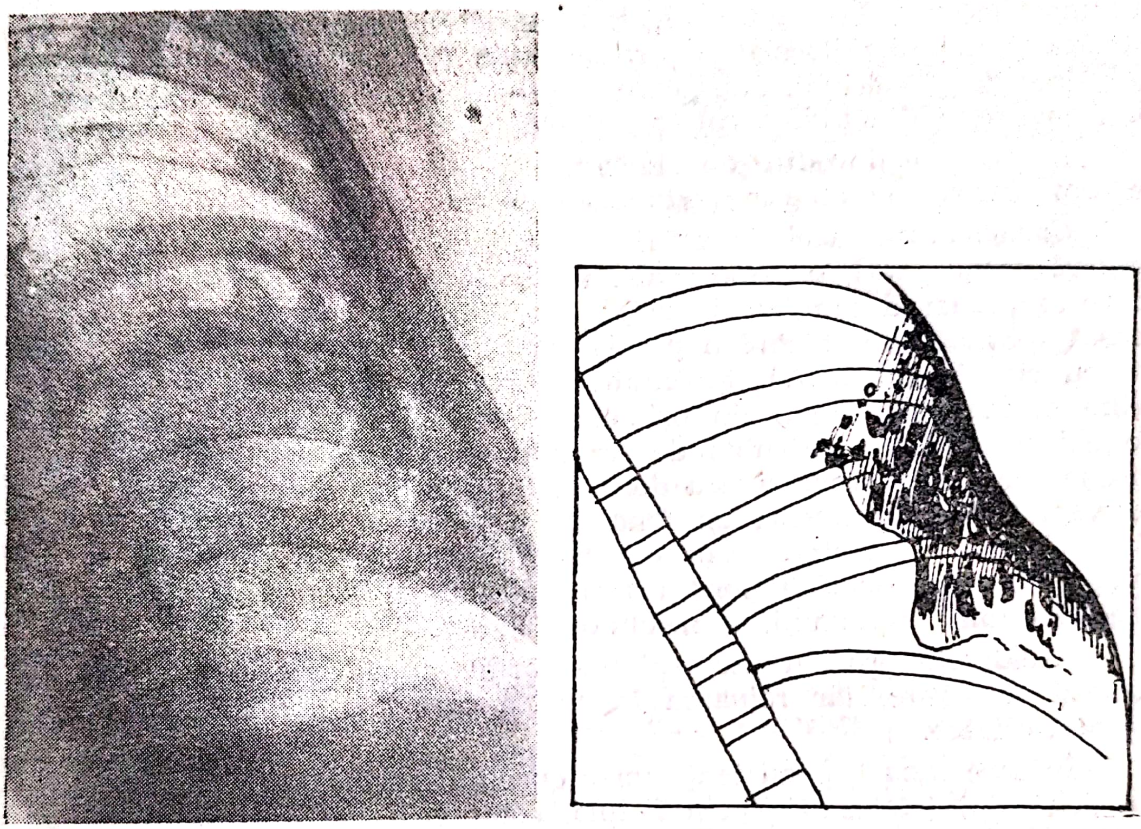


Fig. 12.70. — Calcificări pleurale ; retracție costală (colecția I. N. Balaban).

— Transformarea *purulentă* a lichidului pleural este rareori posibilă (abces rece pleural).

— Creșterea bruscă de volum a lichidului pleural, bilateralizarea, cointeresarea altor seroase (peritoneu, pericard), în cadrul unor *poliserozite.*

Tratament. ***Tuberculostaticele*** asigură vindecarea și evită toate complicațiile, exceptînd pahipleurita reziduală. Revărsatul pleural nu este influențat de tuberculostatice (evoluția este autonomă). Dacă se asociază precoce ***corticoterapia,*** revărsatul pleural se resoarbe rapid și sînt evitate sechelele pleurale.

În pleureziile cu bK sensibili, regimul strict supravegheat de administrare a chimioterapiei tuberculostatice la copii și adolescenți (0—19 ani), constă în asocierea ***izoniazidă*** (20 mg/kilocorp) + ***etambu-***

tol (40 mg/kilocorp) + *streptomicină* (0,020—0,030 mg/kilocorp și maximum 1 g/zi) de 2 ori pe săptămînă (regim 2/7), timp de 3 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de 3 luni, apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7, încă 3 luni.

Pleureziile apărute în cadrul unor poliserozite, vor primi următorul tratament: asocierea *izoniazidă* (10 mg/kilocorp) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp), în regim 7/7, timp de 3 luni, urmată de asocierea *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *rifampicină* (15 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de alte 3 luni, după care se continuă încă 6 luni administrarea de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7.

În cazurile dovedite de rezistență a bK (aprox. 10% din cazuri), se administrează scheme individualizate de tratament.

Corticoterapia trebuie să fie sistematică și instituită precoce. Se preferă *prednisonul*, pe cale orală, în doză de 1—1,5—2 mg/kilocorp/zi (doze mai mari la copiii mai mici); este de dorit ca durata să nu depășească 3 săptămîni, făcînd o prealabilă și progresivă reducere a dozelor cu cîte 1—2,5 mg/zi. Rezultatele corticoterapiei sînt spectaculare: febra și durerile dispar din primele 24—48 de ore, lichidul dispărînd de obicei după o săptămînă de tratament, moment din care se poate începe reducerea progresivă a dozelor. Suprimarea prea rapidă a corticoterapiei produce uneori un fenomen de *rebound*, tradus prin ascensiune febrilă și creșterea sau reapariția lichidului, însoțită sau nu de durere toracică (motive pentru care alți autori recomandă reducerea dozelor după 3 săptămîni, în decurs de 15 zile).

Recidivele propriu-zise, apărute tardiv după terminarea curei de steroizi sînt rare, iar reluarea în aceste cazuri a corticoterapiei este imediat eficace.

În rare cazuri, persistența unor opacități segmentare, după resorbția lichidului (atelectazie prin fistulă, compresie sau granulom), obligă la continuarea mai îndelungată a corticoterapiei. Aceste cazuri însă fac necesar examenul bronhoscopic și măsuri locale de tratament endobronșic. Administrarea intrapleurală de steroizi sau utilizarea altor preparate (ACTH, dexametazon) nu este recomandată. Drenajul pleural închis sau puncția evacuatorie, devin necesare în revărsatele abundente cu deplasare mediastinală.

Tratamentul chirurgical este necesar în cazurile de pahipleurită reziduală.

12.3.1.3. ABCESUL RECE PLEURAL (pleurezia purulentă tuberculoasă închistată cu evoluție cronică, empiemul toracic tuberculos pleurezia tuberculoasă latentă)

Abcesul rece pleural constituie o complicație rară a tuberculozei copilului. Mulți autori ignoră posibilitatea apariției acestuia la copil (Nathorst, Thompson, Lincoln, Bentley), în timp ce alții o contestă (Price), afirmînd că epanșamentele serofibrinoase tuberculoase nu devin niciodată purulente, decît în caz de pneumotorax sau de focar pleural hematogen.

tol (40 mg/kilocorp) + *streptomicină* (0,020—0,030 mg/kilocorp şi maximum 1 g/zi) de 2 ori pe săptămînă (regim 2/7), timp de 3 luni, urmate de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *etambutol* (40 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de 3 luni, apoi *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7, încă 3 luni.

Pleureziile apărute în cadrul unor poliserozite, vor primi următorul tratament: asocierea *izoniazidă* (10 mg/kilocorp) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp), în regim 7/7, timp de 3 luni, urmată de asocierea *izoniazidă* (20 mg/kilocorp) + *rifampicină* (15 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de alte 3 luni, după care se continuă încă 6 luni administrarea de *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7.

În cazurile dovedite de rezistenţă a bK (aprox. 10% din cazuri), se administrează scheme individualizate de tratament.

Corticoterapia trebuie să fie sistematică şi instituită precoce. Se preferă *prednisonul*, pe cale orală, în doză de 1—1,5—2 mg/kilocorp/zi (doze mai mari la copiii mai mici); este de dorit ca durata să nu depăşească 3 săptămîni, făcînd o prealabilă şi progresivă reducere a dozelor cu cîte 1—2,5 mg/zi. Rezultatele corticoterapiei sînt spectaculare: febra şi durerile dispar din primele 24—48 de ore, lichidul dispărînd de obicei după o săptămînă de tratament, moment din care se poate începe reducerea progresivă a dozelor. Suprimarea prea rapidă a corticoterapiei produce uneori un fenomen de *rebound*, tradus prin ascensiune febrilă şi creşterea sau reapariţia lichidului, însoţită sau nu de durere toracică (motive pentru care alţi autori recomandă reducerea dozelor după 3 săptămîni, în decurs de 15 zile).

Recidivele propriu-zise, apărute tardiv după terminarea curei de steroizi sînt rare, iar reluarea în aceste cazuri a corticoterapiei este imediat eficace.

În rare cazuri, persistenţa unor opacităţi segmentare, după resorbţia lichidului (atelectazie prin fistulă, compresie sau granulom), obligă la continuarea mai îndelungată a corticoterapiei. Aceste cazuri însă fac necesar examenul bronhoscopic şi măsuri locale de tratament endobronşic. Administrarea intrapleurală de steroizi sau utilizarea altor preparate (ACTH, dexametazon) nu este recomandată. Drenajul pleural închis sau puncţia evacuatorie, devin necesare în revărsatele abundente cu deplasare mediastinală.

Tratamentul chirurgical este necesar în cazurile de pahipleurită reziduală.

12.3.1.3. ABCESUL RECE PLEURAL (pleurezia purulentă tuberculoasă închistată cu evoluţie cronică, empiemul toracic tuberculos pleurezia tuberculoasă latentă)

Abcesul rece pleural constituie o complicaţie rară a tuberculozei copilului. Mulţi autori ignoră posibilitatea apariţiei acestuia la copil (Nathorst, Thompson, Lincoln, Bentley), în timp ce alţii o contestă (Price), afirmînd că epanşamentele serofibrinoase tuberculoase nu devin niciodată purulente, decît în caz de pneumotorax sau de focar pleural hematogen.

Abcesul rece pleural poate urma după o pleurezie tuberculoasă serofibrinoasă (chiar tratată cu tuberculostatice) sau poate fi descoperit întîmplător (evoluţia este latentă şi nu atrage atenţia).

Examenul clinic poate evidenţia o uşoară modificare a stării generale, staţionare sau scădere ponderală. Semnele funcţionale respiratorii lipsesc, iar bolnavul este de obicei afebril. Examenul fizic pulmonar poate fi negativ sau evidenţiază semne discrete (frecături pleurale, matitate, diminuarea murmurului vezicular).

Examenul radiologic nu este întotdeauna foarte concludent. Este preferabilă pentru început o radioscopie, care permite stabilirea incidenţei optime, în care imaginea devine cea mai evidentă. Radiografiile ţintite în incidenţa convenabilă evidenţiază o opacitate densă, omogenă, fuziformă, placată pe faţa internă a peretelui toracic, cu diametrul lung vertical, bine delimitată, avînd faţa internă „în sticlă de ceas", acolată de peretele toracic şi formînd la limitele superioară şi inferioară a opacităţii două unghiuri obtuze cu peretele toracic. Pleura sub- şi supraiacentă opacităţii este îngroşată şi realizează o imagine de linie bordantă (dublu contur). Părţile moi ale peretelui toracic din vecinătatea colecţiei apar radiografic îngroşate.

Dacă examenul radiografic nu este făcut în incidenţa optimă, opacitatea apare etalată într-unul din cîmpurile pulmonare, fără limite precise şi localizarea ei pleurală nu devine evidentă, pretînd la confuzie cu o altă opacitate parenchimatoasă oarecare.

Bronhografia arată permeabilitatea arborelui bronşic, pînă în imediata vecinătate a colecţiei, demonstrînd că aceasta nu are sediu în parenchimul pulmonar.

Puncţia pleurală rămîne deseori albă (pahipleurită mare de însoţire), lăsînd la o parte riscul de însămînţare a peretelui toracic. Dacă se poate preleva lichid, acesta este de cele mai multe ori bacteriologic steril. Lichidul pleural este fetid intens şi are caracter purulent.

Diagnosticul diferenţial se face cu pleureziile închistate cu germeni banali.

Evoluţia abcesului rece pleural este cronică, latentă şi puţin influenţată de tratamentul conservator.

Tratamentul cu *tuberculostatice* este obligatoriu, dar rezolvarea locală a colecţiei în sine face necesară *intervenţia chirurgicală*, care descoperă prezenţa unui abces pleural de mici dimensiuni şi deseori prezenţa unui afect primar în parenchimul pulmonar învecinat. Postoperator, evoluţia locală este foarte bună. Tuberculostaticele se administrează ca în pleurezia serofibrinoasă.

12.3.2. PERICARDITA TUBERCULOASĂ

Endocardita şi miocardita tuberculoasă au fost descrise în rare cazuri. Pericardita tuberculoasă, deşi comparativ mai frecventă, este totuşi relativ rar întîlnită în practică. Calea de infecţie poate fi hematogenă sau de la o leziune tuberculoasă de vecinătate (adenopatie mediastinală, leziune pulmonară, pleurezie), realizată fie prin extensia directă a procesului cazeos, fie pe cale limfatică. Aspectele clinice, radiologice (*fig. 12.71.)*, electrocardiografice și echocardiografice sînt nespecifice, fiind comune tuturor pericarditelor exsudative (vezi „Pediatria" vol. V). Diagnosticul este sugerat de prezența în aceste condiții a unei hiperergii tuberculinice sau a descoperirii unui focar tuberculos cu altă localizare (frecvent pneumoganglionar).

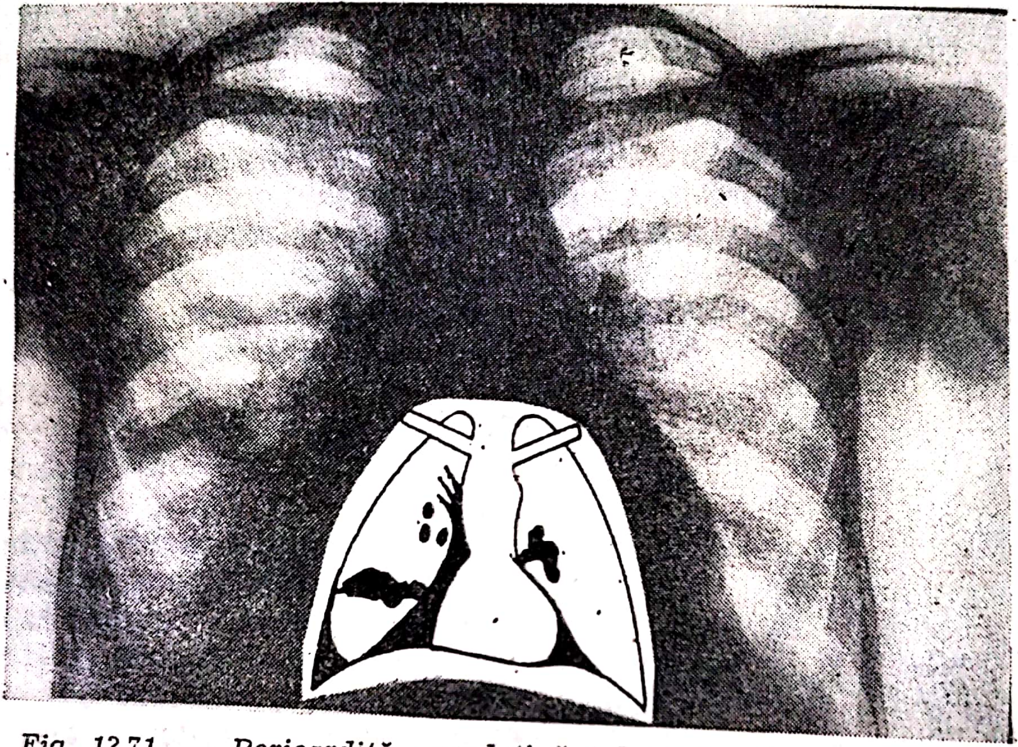


Fig. 12.71. — Pericardită exsudativă tuberculoasă. Afect primar gigant drept. Pahipleurită dreaptă (colecția I. N. Balaban).

Etiologia tuberculoasă este confirmată fie prin evidențierea bK în exsudatul pericardic, obținut prin puncție, fie prin examenul histopatologic și bacteriologic al fragmentului de pericard, obținut prin biopsie chirurgicală (în experiența unor autori această metodă pare superioară ca valoare de diagnostic puncției pericardice, care permite numai în rareori izolarea bK).

Evoluție. Exsudatul pericardic începe să diminue după 2—5 săptămîni, vindecarea făcîndu-se în funcție de precocitatea diagnosticului și calitatea tratamentului, prin constituirea în grade variabile de leziuni aderențiale, parțial calcificate. Aderențele pot fi externe *(acretio cordis)*, traduse clinic prin fixitatea cordului și radiologic prin tracționarea structurilor vecine (plămîn, diafragm) sau situate între cele două foițe pericardice *(concretio cordis)*, caz în care se realizează o pericardită cronică constrictivă. În unele din aceste cazuri, prezența leziunilor adezive rămîne asimptomatică. Alteori, se realizează o pericardită constrictivă cronică patentă (boala Pick), tradusă prin cord mic, dedublarea zgomotului II, absența retracției diastolice a vîrfului, semne de insuficiență cardiacă (de tip hipodiastolic, prin scăderea umplerii diastolice a inimii).

Radiologic (fig. *12.71.)*, se constată un cord imobil (absența expansiunii diastolice), prezentînd uneori calcificări pericardice vizibile. Presiunea venoasă centrală este crescută peste valorile normale (6—8 cm H_2O), ca urmare a incapacității cordului de preluare diastolică a întregului volum al „retur"-ului venos sanguin. La o astfel de pericardită cronică constrictivă, se poate ajunge în unele cazuri în absența unei pericardite exsudative recunoscută ca atare. Uneori, primele manifestări care atrag atenția sînt semnele de hipertensiune portală (ciroza cardiotuberculoasă Hutinel).

Diagnosticul diferențial trebuie să pună în discuție alte pericardite exsudative (reumatismală, virală sau cu germeni piogeni, mai rar limfoame maligne, sarcoidoză, colagenoze, artrita reumatoidă juvenilă etc.).

Tratamentul cu *tuberculostatice* utilizează schemele recomandate în terapia tuberculozei primare grave (vezi cap. *12.3.4.4.).* Prezența unui revărsat lichidian pericardic voluminos, cu tamponadă pericardică, obligă la *evacuare prin puncție.*

Corticoterapia asociată diminuează riscul de evoluție la pericardita constrictivă, a cărei principală etiologie este cea tuberculoasă.

În formele cu pericardită constrictivă constituită în evoluție, de natură să determine insuficiența cardiacă hipodiastolică, devine necesară *pericardotomia.*

12.3.3. TUBERCULOZA ABDOMINALĂ

Tuberculoza abdominală realizează un număr de tablouri diferite, rareori întîlnite în prezent, însă bine cunoscute din descrierile clasice.

① *Tuberculoza primară cu localizare abdominală* este determinată de *bacili tuberculoși bovini,* fiind realizată în special prin ingestia de lapte, provenit de la vaci cu mastită bovină tuberculoasă și insuficient sterilizat prin fierbere sau pasteurizare.

② *Afectul primar intestinal* rămîne constant inaparent, clinic, radiologic și uneori chiar anatomopatologic. Leziunea esențială este adenita mezenterică, manifestările intricîndu-se cu tabloul unei peritonite tuberculoase cronice, cu care se asociază constant (cercetările lui R. Debré și P. Rohmer au făcut ca distincția între acestea să fie abandonată).

③ *Peritonita tuberculoasă.* Formele difuze, de departe cele mai frecvente, pot avea evoluție acută, subacută sau cronică.

ⓐ *Peritonita tuberculoasă acută* (granulică) are aspectul clinic al unei granulii tuberculoase (vezi *12.2.2.3.7.),* la care se adaugă semnele peritoneale: dureri abdominale, vărsături, constipație, meteorism, discretă ascită, contractură abdominală, sindrom ocluziv. În unele forme, tabloul este dominat de semnele respiratorii ale granuliei tuberculoase, manifestările peritoneale situîndu-se în plan secund ca importanță și forme. În alte forme, tabloul clinic este dominat de manifestările peritoneale, dintre care unele realizează un abdomen acut chirurgical, făcînd necesară intervenția (se descoperă, cu această ocazie, o mică cantitate de lichid de ascită și prezența de granulații miliare, diseminate pe suprafața seroasei peritoneale).

ⓑ *Peritonitele tuberculoase subacute* sînt în prezent aproape complet dispărute, fiind cunoscute sub numele generic de *poliserozite.* Ele siunea venoasă centrală este crescută peste valorile normale (6—8 cm H_2O), ca urmare a incapacităţii cordului de preluare diastolică a întregului volum al „retur“-ului venos sanguin. La o astfel de pericardită cronică constrictivă, se poate ajunge în unele cazuri în absenţa unei pericardite exsudative recunoscută ca atare. Uneori, primele manifestări care atrag atenţia sînt semnele de hipertensiune portală (ciroza cardiotuberculoasă Hutinel).

Diagnosticul diferenţial trebuie să pună în discuţie alte pericardite exsudative (reumatismală, virală sau cu germeni piogeni, mai rar limfoame maligne, sarcoidoză, colagenoze, artrita reumatoidă juvenilă etc.).

Tratamentul cu *tuberculostatice* utilizează schemele recomandate în terapia tuberculozei primare grave (vezi cap. *12.3.4.4.*). Prezenţa unui revărsat lichidian pericardic voluminos, cu tamponadă pericardică, obligă la *evacuare prin puncţie.*

Corticoterapia asociată diminuează riscul de evoluţie la pericardita constrictivă, a cărei principală etiologie este cea tuberculoasă.

În formele cu pericardită constrictivă constituită în evoluţie, de natură să determine insuficienţa cardiacă hipodiastolică, devine necesară *pericardotomia.*

12.3.3. TUBERCULOZA ABDOMINALĂ

Tuberculoza abdominală realizează un număr de tablouri diferite, rareori întîlnite în prezent, însă bine cunoscute din descrierile clasice.

① *Tuberculoza primară cu localizare abdominală* este determinată de *bacili tuberculoşi bovini,* fiind realizată în special prin ingestia de lapte, provenit de la vaci cu mastită bovină tuberculoasă şi insuficient sterilizat prin fierbere sau pasteurizare.

② *Afectul primar intestinal* rămîne constant inaparent, clinic, radiologic şi uneori chiar anatomopatologic. Leziunea esenţială este adenita mezenterică, manifestările intricîndu-se cu tabloul unei peritonite tuberculoase cronice, cu care se asociază constant (cercetările lui R. Debré şi P. Rohmer au făcut ca distincţia între acestea să fie abandonată).

③ *Peritonita tuberculoasă.* Formele difuze, de departe cele mai frecvente, pot avea evoluţie acută, subacută sau cronică.

Peritonita tuberculoasă acută (granulică) are aspectul clinic al unei granulii tuberculoase (vezi *12.2.2.3.7.*), la care se adaugă semnele peritoneale: dureri abdominale, vărsături, constipaţie, meteorism, discretă ascită, contractură abdominală, sindrom ocluziv. În unele forme, tabloul este dominat de semnele respiratorii ale granuliei tuberculoase, manifestările peritoneale situîndu-se în plan secund ca importanţă şi forme. În alte forme, tabloul clinic este dominat de manifestările peritoneale, dintre care unele realizează un abdomen acut chirurgical, făcînd necesară intervenţia (se descoperă, cu această ocazie, o mică cantitate de lichid de ascită şi prezenţa de granulaţii miliare, diseminate pe suprafaţa seroasei peritoneale).

Peritonitele tuberculoase subacute sînt în prezent aproape complet dispărute, fiind cunoscute sub numele generic de *poliserozite.* Ele se traduc prin succesiunea în ordine variabilă de la un caz la altul, a unor localizări seroase diferite: peritonită, pleurezie, pericardită, uneori meningită.

Mai bine individualizate în acest cadru sînt:

— forma peritoneopleurală (Fernet și Boulland), tradusă în succesiune prin semne de peritonită, urmată la scurt timp de semnele unei pleurezii fibrinoase sau exsudative;

— forma pleuroperitoneală (Hutinel), în care pleurezia exsudativă inițială este succedată de apariția peritonitei de tip ascitic.

Peritonitele tuberculoase cronice realizează 3 forme distincte: ascitică, ulcerocazeoasă (fibrocazeoasă) și fibroadezivă.

— Forma ascitică (ascita idiopatică, ascita esențială a tinerelor fete) se traduce prin prezența unei ascite aparent izolate, evoluînd în afebrilitate sau în asocierea unor semne generale de infecție tuberculoasă și semne digestive (dureri abdominale, vărsături, diaree, anorexie). Ascita are caracterul unui exsudat, din care bK sînt în general greu de izolat. Intradermoreacția la PPD este deseori negativă, ca de altfel în toate peritonitele tuberculoase. Evoluția se face fie spre vindecare spontană, fie spre trecere într-o formă fibrocazeoasă sau fibroadezivă.

2 — Forma fibrocazeoasă poate constitui modalitatea de evoluție ulterioară a oricăreia dintre formele de peritonită tuberculoasă discutate anterior sau poate fi primitivă. Substratul anatomic rezidă în constituirea de false membrane, care conduc la formarea de conglomerate de anse intestinale și repliuri peritoneale (gatouri). Clinic, se traduce prin mărirea abdomenului, prezența manifestărilor digestive (vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale), pierderea elasticității peretelui abdominal, prezența la palpare a unor mase neregulate, difuz distribuite în abdomen, febră, slăbire progresivă. Evoluția se face în puseuri succesive spre cașexie și moarte.

3 — Forma fibroadezivă (primitivă sau secundară, similar formei precedente) evoluează în afebrilitate, cu stare generală mult timp conservată, însă cu abdomen retractat și prezența la palpare a unei „coarde epiploice". Evoluția se poate face în unele cazuri spre vindecare, în altele sfîrșitul fatal survenind prin generalizare sau ocluzie.

Alte forme de peritonită tuberculoasă. În afara formelor descrise anterior, cele mai frecvente și mai importante de altfel, se mai descriu:

— forme circumscrise (peritonita pseudoapendiculară, pelviperitonita tuberculoasă);

— peritonita tuberculoasă cronică a sugarului, care poate îmbrăca forma ascitică, fibrocazeoasă și forma timpanică (anascitică).

Tratamentul antituberculos al localizărilor peritoneale este acela recomandat în toate formele de tuberculoză primară gravă cu diseminare hematogenă de tip granulie sau miliară (vezi cap. *12.3.4.4.*).

se traduc prin succesiunea în ordine variabilă de la un caz la altul, a unor localizări seroase diferite : peritonită, pleurezie, pericardită, uneori meningită.

Mai bine individualizate în acest cadru sînt :

— forma peritoneopleurală (Fernet și Boulland), tradusă în succesiune prin semne de peritonită, urmată la scurt timp de semnele unei pleurezii fibrinoase sau exsudative ;

— forma pleuroperitoneală (Hutinel), în care pleurezia exsudativă inițială este succedată de apariția peritonitei de tip ascitic.

Peritonitele tuberculoase cronice realizează 3 forme distincte : ascitică, ulcerocazeoasă (fibrocazeoasă) și fibroadezivă.

— Forma ascitică (ascita idiopatică, ascita esențială a tinerelor fete) se traduce prin prezența unei ascite aparent izolate, evoluînd în afebrilitate sau în asocierea unor semne generale de infecție tuberculoasă și semne digestive (dureri abdominale, vărsături, diaree, anorexie). Ascita are caracterul unui exsudat, din care bK sînt în general greu de izolat. Intradermoreacția la PPD este deseori negativă, ca de altfel în toate peritonitele tuberculoase. Evoluția se face fie spre vindecare spontană, fie spre trecere într-o formă fibrocazeoasă sau fibroadezivă.

— Forma fibrocazeoasă poate constitui modalitatea de evoluție ulterioară a oricăreia dintre formele de peritonită tuberculoasă discutate anterior sau poate fi primitivă. Substratul anatomic rezidă în constituirea de false membrane, care conduc la formarea de conglomerate de anse intestinale și repliuri peritoneale (gatouri). Clinic, se traduce prin mărirea abdomenului, prezența manifestărilor digestive (vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale), pierderea elasticității peretelui abdominal, prezența la palpare a unor mase neregulate, difuz distribuite în abdomen, febră, slăbire progresivă. Evoluția se face în puseuri succesive spre cașexie și moarte.

3 — Forma fibroadezivă (primitivă sau secundară, similar formei precedente) evoluează în afebrilitate, cu stare generală mult timp conservată, însă cu abdomen retractat și prezența la palpare a unei „coarde epiploice". Evoluția se poate face în unele cazuri spre vindecare, în altele sfîrșitul fatal survenind prin generalizare sau ocluzie.

Alte forme de peritonită tuberculoasă. În afara formelor descrise anterior, cele mai frecvente și mai importante de altfel, se mai descriu:

— forme circumscrise (peritonita pseudoapendiculară, pelviperitonita tuberculoasă) ;

— peritonita tuberculoasă cronică a sugarului, care poate îmbrăca forma ascitică, fibrocazeoasă și forma timpanică (anascitică).

Tratamentul antituberculos al localizărilor peritoneale este acela recomandat în toate formele de tuberculoză primară gravă cu diseminare hematogenă de tip granulie sau miliară (vezi cap. *12.3.4.4.*).

12.3.4. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Meningita reprezintă cea mai gravă localizare în tuberculoza copilului, constituind în acest cadru prima cauză de mortalitate. Ea reprezintă în realitate o *meningoencefalită tuberculoasă.*

Constant fatală în era prechimioterapică, într-un interval de timp durînd în medie $19\frac{1}{2}$ zile, meningita tuberculoasă a devenit rară în zilele noastre, în special grație vaccinării sistematice BCG, ca și chimioterapiei sistematice a cazurilor de tuberculoză de primoinfecție, localizată cel mai frecvent pulmonar.

În condițiile actuale ale chimioterapiei antituberculoase, peste 90—95% din meningitele tuberculoase pot fi vindecate, însă vindecarea fără sechele neuropsihice este condiționată strict de precocitatea diagnosticului și instituirii tratamentului adecvat.

Încadrarea meningitei tuberculoase în stadialitatea infecției tuberculoase. Clasificările moderne situează meningita tuberculoasă în cadrul tuberculozei primare, și anume în tuberculoza primară gravă, alături de formele diseminate (granulie și miliară), formele cazeoase și complexul primar malign al sugarului. După vîrsta de 8 ani, meningita tuberculoasă poate să apară și în cadrul tuberculozei secundare, situație care, la adolescent, reprezintă 15% din cazurile de meningită tuberculoasă.

Meningita tuberculoasă constituie o complicație precoce a primoinfecției tuberculoase, apărînd mai frecvent în primele 6 luni de la primoinfecție, mai rar după primele 6 luni și excepțional după 1 an. Dintre toate localizările seroase, meningita tuberculoasă apare cel mai precoce după primoinfecție, ceea ce a făcut să se spună că un copil, care a avut o pleurezie tuberculoasă (complicație ceva mai tardivă a primoinfecției), nu mai prezintă decît un foarte mic risc de meningită (aceasta din urmă fiind în mod obișnuit cea mai precoce localizare seroasă). De aici, necesitatea unei supravegheri foarte atente în primele 6—8 luni după primoinfecție, cu atît mai mult cu cît vîrsta copilului este mai mică. Apariția meningitei este condiționată de diseminarea pe cale hematogenă a bK, care poate avea loc în cursul tuberculozei de primoinfecție (de obicei pulmonară), fie că aceasta este latentă clinic sau patentă. Meningita este prezentă în 20% din cazuri de miliară tuberculoasă, chiar în formele tratate, putînd fi descoperită întîmplător (puncție lombară de rutină) sau ca rezultat al dezvoltării unui tablou clinic evocator. Alteori, invers, miliara constituie o descoperire întîmplătoare, în cursul examenelor radiologice practicate sistematic în meningita tuberculoasă.

Relația primoinfecție tuberculoasă (localizată cel mai frecvent pulmonar) — meningită este perfect ilustrată de faptul că, pe loturi mari de copii cu meningită tuberculoasă, imaginile radiologice pulmonare anormale (ca sediu de origine a diseminării), reprezintă între 50 și 90% din cazuri. Deși vîrsta de elecție a meningitei tuberculoase este situată între 2 și 6 ani de viață, cu un al doilea vîrf de frecvență în adolescență, fapt explicat prin deplasarea la vîrste mai mari a primoinfecției tuberculoase, în condițiile actuale, riscul maxim de meningită tuberculoasă îl prezintă cazurile de primoinfecție survenite la vîrste mici și în special la sugar, ca urmare a particularităților de reactivitate la vîrstă mică

12.3.4.1. ETIOPATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICA

Etiopatogenie. Într-o primă etapă, are loc o multiplicare la locul de pătrundere (cel mai des pulmonar), în absența oricărei reacții de apărare din partea organismului gazdă. Concomitent cu această multiplicare *in situ*, are loc migrarea hematogenă a bK în diferite organe, fenomen care stă la baza localizărilor la distanță a infecției tuberculoase.

Gravitatea infecției tuberculoase depinde de masivitatea și (contactul infectant poate fi important și repetat sau unic și de scurtă durată), de viteza de multiplicare a bK (în medie 20 de ore) și de promptitudinea apariției situsurilor reactive imune localizate pe suprafața limfocitelor și care întîrzie în medie 10—14 zile după contact. Din momentul declanșării reacțiilor celulare de apărare, o parte din bK vor fi distruși, alții vor fi doar sechestrați în stare viabilă în interiorul leziunilor de origine, care tind a fi izolate prin reacția inflamatorie perifocală, și alții, în special în condițiile scăderii puterii imunitare a organismului, vor putea continua să migreze la distanță.

Meningita tuberculoasă este deci întotdeauna secundară unui focar bacilar, care apare *în cadrul primoinfecției tuberculoase*, de obicei localizat pneumoganglionar și mai rar cutanat, mucos, osteoarticular etc.

Dintre localizările bacilare metastatice, susceptibile de a determina meningita tuberculoasă, cele mai importante sînt localizările corticale cerebrale și mai rar mastoidiene, vertebrale etc. Bacilii Koch de la aceste niveluri se comportă identic oricăror alte localizări metastatice. În unele cazuri, ei încetează să se multiplice, în care caz nu apare un focar bacilar cazeos capabil de extensie meningiană.

Alteori, deși se constituie un focar cazeos localizat, acesta este încapsulat, constituind un tuberculom, care rămîne inaparent clinic, în mod indefinit, sau provoacă manifestări sugerînd o tumoare cerebrală. În sfîrșit, atunci cînd prin multiplicarea bK (bK rezistenți ; boală anergizantă, ca de ex. : rujeolă, traumatism, reactivitate slabă legată de vîrsta mică etc.), focarul cazeos de la nivelul cortexului cerebral, al plexurilor coroide, al oaselor craniului etc. continuă să se extindă, are loc infecția spațiilor subarahnoidiene și apariția meningitei tuberculoase. De obicei, infecția tuberculoasă meningiană are loc progresiv. Alteori însă, un focar cazeos conținînd bK viabili, erupe brusc la nivelul spațiilor subarahnoidiene, determinînd formele fulminante de meningită tuberculoasă.

Anatomie patologică. Meningita tuberculoasă este în realitate o *meningoencefalită*. Aspectele histopatologice sînt parțial diferite, în funcție de durata evoluției bolii și de prezența sau absența tratamentului adecvat.

Se constată *leziuni tuberculoase* (granulații miliare, grupate pe alocuri în noduli ceva mai mari), mascate deseori de prezența leziunilor inflamatorii, sub forma unui *exsudat* seros, fibrinos sau fibrinocazeos. Leziunile predomină în lungul traiectelor vasculare de *la baza creierului,* cu variabilă extensie în regiunea optochiasmatică, spre pedunculii cerebrali, bulb şi şanţurile silviene.

Leziunile vasculare sînt constante şi de obicei importante (bogat infiltrat inflamator parietal cu celule rotunde, interesînd în special adventicea şi media vasculară), constituind arterita şi flebită obliterantă şi stenozantă, care determină edem, congestie sau chiar ramolismente cerebrale, distribuite în special la nivelul nucleilor cenuşii bazali, în zonele subcorticale, frontale, temporale, occipitale şi în regiunile periventriculare.

Emisferele cerebrale sînt hiperemiate şi edemaţiate. Leziunile inflamatorii ependimare şi ale plexurilor coroide sînt aproape constante. Prezenţa exsudatului de la baza creierului realizează obstrucţia cisternelor bazale şi, prin aceasta, apariţia *hidrocefaliei,* prezentă la 2/3 din cazurile care supravieţuiesc peste 3 săptămîni şi aproape constant prezentă în cazurile cu evoluţie fatală, după un tratament de lungă durată.

Prezenţa exsudatului la baza creierului şi edemul care circumscrie nervul optic explică tulburările de vedere sau modificările papilare, ambele potenţial reversibile sub tratament adecvat. Prezenţa amaurozei, cu păstrarea aspectului normal al papilei, traduce interesarea ariei corticale occipitale, în cadrul procesului lezional. Prin aceleaşi leziuni, pot fi interesaţi şi alţi nervi cranieni, inclusiv oculomotorii.

Leziunile cerebrale de origine vasculară, traduse prin deficite motorii (hemipareză etc.), pot fi tranzitorii (edemul localizat şi leziunile vasculare de origine sînt reversibile sub tratament) sau definitive (ramolisment cerebral, zonă de infarctizare), caz în care se constituie o atrofie corticală cu dilataţie ventriculară consecutivă.

Rareori, leziunile domină la nivel medular, putînd provoca *mielomalacie* sau un sindrom de *compresie medulară.*

Extensia şi severitatea leziunilor anatomice descrise sînt strict dependente de precocitatea instituirii tratamentului şi de sensibilitatea bK la tuberculostaticele utilizate. Cînd evoluţia se face spre vindecare, starea finală a parenchimului cerebral depinde, în ultimă instanţă, de constituirea anterioară a infactizărilor. Hidrocefalia poate persista sau retroceda. Numai formele de meningită tuberculoasă tratate precoce şi corect permit vindecarea fără sechele.

12.3.4.2. TABLOU CLINIC, EXPLORARI PARACLINICE, FORME CLINICE

Tabloul clinic. Exceptînd formele fulminante (rare) de meningită tuberculoasă, tabloul clinic al bolii se constituie în 3 *stadii* distincte.

Primul stadiu sau fază prodromală durează 1—2 sau (mai rar) 3 săptămîni. Tabloul este dominat de manifestări de ordin general, uneori tranzitorii, care pot trece neobservate: stare subfebrilă, alterarea stării generale, modificarea comportamentului sau (mai rar) convulsii. Noţiunea de contact tuberculos sau de viraj tuberculinic recent, obligă la practicarea puncţiei lombare, decisivă pentru un diagnostic corect încă din această etapă iniţială şi deci pentru precocitatea tratamentului.

Debutul propriu-zis, marcînd *al doilea stadiu* al bolii este de obicei insidios. Febra este constant prezentă, putînd fi moderată iniţial. Vărsăturile sînt prezente la debut în 50% din cazuri, însă uneori se repetă la intervale de cîteva zile. Semnul cel mai evident constă în modificarea comportamentului, constînd în general în apatie, indispoziţie, dezinteres pentru joc şi activitate, uneori alternînd cu perioade de agitaţie, care la unii dintre bolnavi devine elementul clinic dominant. Peste vîrsta de 4 ani, se constată uneori cefalee, cu evoluţie intermitentă. Mai rar, apar constipaţie, diaree, dureri abdominale. Decisive pentru diagnostic, în acest stadiu, sînt semnele de afectare meningocerebrală : redoarea de ceafă (rareori absentă), somnolenţă, lentoarea reflexelor pupilare, absenţa reflexelor cutanate abdominale, reflexele osteotendinoase vii, prezenţa semnelor Kernig şi Brudzinski, stare confuzională, dezorientare, tulburări de limbaj, grimase anormale, mişcări de masticaţie, mişcări atetoide sau tremor al extremităţilor. Deşi copilul are frecvent tulburări de vedere, examenul fundului de ochi este de obicei normal, în acest stadiu. În evoluţie, se constată slăbire progresivă (anorexie rezistentă, vărsături, dificultăţi de alimentare). Mai rar, debutul are loc prin apariţia unor manifestări neurologice zgomotoase : paralizie oculomotorie, convulsii, comă.

În al *treilea stadiu* de evoluţie, copilul devine areactiv, prezintă opistotonus, rigiditate de decerebrare, hemipareză, paralizii de nervi cranieni şi anomalii de ritm respirator. În formele cu răspuns parţial la tratament, care evoluează un interval de timp suficient (peste 3—4 săptămîni), hidrocefalia se constituie cu o frecvenţă proporţională cu durata supravieţuirii.

Explorări paraclinice. *Examenul lichidului cefalorahidian.* Puncţia lombară trebuie practicată cît mai precoce. Modificările L.C.R. se pot constitui cu o uşoară întîrziere, faţă de primele semne clinice, astfel încît o primă puncţie lombară normală nu exclude cu certitudine diagnosticul. Practicată foarte precoce, puncţia lombară poate crea unele dificultăţi de diagnostic, aducînd un L.C.R. cu formulă mixtă, în care polinuclearele pot reprezenta pînă la 40% sau chiar 90% din elemente. În mod tipic, L.C.R. este hipertensiv, clar (sau uşor opalescent, cînd reacţia celulară este importantă), formează un fin văl superficial de fibrină, prin conservare în tuburi timp de 16—24 de ore, numărul de elemente din L.C.R. situîndu-se în medie între 100 şi 400/mm^3, în majoritatea limfocite. În 1/4 din cazuri, numărul de elemente este sub 100/mm^3, iar în 5—10% din cazuri sub 20/mm^3. Excepţional, reacţia celulară poate fi intensă, în special la debut, atingînd 500—1 000 elemente/mm^3. Excluzînd eventualitatea unei puncţii traumatice, L.C.R. poate fi rareori hemoragic, ca urmare a unui ramolisment cerebral sau medular.

Albuminorahia depăşeşte în general 100 mg/100 ml, exceptînd perioada de debut, cînd sînt posibile valori de 50—100 mg/100 ml sau chiar sub 50 mg/100 ml. Valori foarte mari ale proteinorahiei, atingînd 300 mg/100 ml, cu lichid xantócrom, care coagulează uneori imediat, indică de obicei dezvoltarea unei obstrucții pe căile de circulație ale L.C.R. Obstrucția cisternelor bazale se traduce prin hipertensiunea progresivă a L.C.R. la puncții lombare repetate. În cazul blocajelor rahidiene, L.C.R. poate fi hipotensiv. Prognosticul este cu atît mai sever, cu cît proteinorahia este mai mare și mai ales mai persistentă.

Glicorahia, care la debut poate fi normală, este ulterior aproape constant scăzută, cu limite care variază între 16 și 45 mg/100 ml, în medie sub 40 mg/100 ml. Compararea valorilor cu cele ale glicemiei este utilă, demonstrînd scăderea comparativă a glicorahiei, chiar atunci cînd cifrele sînt aparent apropiate de cele normale. Sub tratament adecvat, glicorahia tinde la normalizare, într-un interval de timp de cîteva zile pînă la maximum cîteva săptămîni. Rareori, se constată hiperglicorahie, semnificînd un prognostic grav, traducînd existența unor anomalii cerebrale severe (A. Barois, 1975).

Osmolaritatea L.C.R. este și ea scăzută (260,6 ± 9,15 mOsm/litru), ca urmare a scăderii constante a sodiului din L.C.R., ale cărui valori sînt de 131 ± 7 mEq/litru. Scăderea clorului în L.C.R., deși în general mai importantă decît scăderea sodiului, comparativ cu nivelul lor din sînge, este totuși mai puțin constantă și fidelă, ca urmare a dezechilibrului acidobazic al L.C.R. Exceptînd stadiile foarte precoce de evoluție a bolii, concentrația clorurii de sodiu în L.C.R. (clorurorahia) este constant scăzută (valoare normală : 680 mg/100 ml). Osmolaritatea L.C.R. este pentru aceste motive scăzută și inferioară osmolarității plasmatice, care și ea, la rîndul ei, este aproape în toate cazurile scăzută, ca urmare a unei secreții inadecvate de hormon antidiuretic (sindrom Schwartz-Bartter).

Alte anomalii biologice ale L.C.R., cu aplicabilitate practică curentă restrînsă, constau în scăderea presiunii parțiale a oxigenului, scăderea pH-ului, a CO_2 total și a bicarbonaților și creșterea concentrației de acid lactic (aprox. 2,5 mEq/l).

Meningitele bacteriene au o concentrație mai mare a acidului lactic în L.C.R. Meningitele listeriene, unele meningite micotice și meningitele carcinomatoase se prezintă identic sub raportul dezechilibrului acidobazic și al conținutului în oxigen al L.C.R.

Evidențierea bK în L.C.R. constituie elementul determinant al diagnosticului. În acest scop, prelevarea L.C.R. trebuie să preceadă instituirea tratamentului tuberculostatic. Unii autori preconizează 2—3 puncții lombare în interval de 12 ore.

Intradermoreacția la tuberculină, realizată preferabil cu 10 u. PPD, este pozitivă în peste 90% din cazuri, în rest fiind vorba de meningite surprinse în stadiul antealergic sau, dimpotrivă, în stadiile finale, precum și de cazuri de anergie cutanată sau boli anergizante. Prezența unei cicatrice vaccinale BCG cu diametrul de peste 3 mm constituie un argument important împotriva etiologiei tuberculoase a meningitei, deși în cazuri cu totul rare se notează excepții.

Radiografia pulmonară evidențiază în aproape 90% din cazuri o adenopatie hilară, un complex primar sau chiar un aspect miliar. Rareori, leziunea de origine a diseminării este o primoinfecție cu sediul cutanat, mucos etc. La adolescent și la adult, sediul de origine a diseminării poate consta uneori în prezența unui infiltrat tuberculos pulmonar excavat (tuberculoză secundară), tuberculoză renală, genitală ș.a.

Examenul fundului de ochi evidențiază prezența tuberculilor coroidieni în aprox. 20—30% din cazuri (fig. *12.72.)* și în pînă la 90% din cazuri în asocierile miliară + meningită. Datele statistice recente tind a demonstra că evidențierea tuberculilor coroidieni a devenit mai rară în ultimii ani (sub 10% din cazuri). Prezența edemului papilar se constată în pînă la 50% din cazuri.

Electroencefalograma este constant modificată (Gerbeaux și Tournier, Barois, Bazin), evidențiind prezența anomaliilor lente, care apar uneori izolat sau în bufeuri, pe un traseu de fond normal, alteori înlocuind complet traseul de fond (fig. *12.73.)*. Semnificația de prognostic a difeirtelor grade ale alterărilor E.E.G. este diferit apreciată de autori și chiar contestată de unii dintre aceștia. În unele cazuri, se constată semne de focar (fig. *12.74.)* sau asimetrie interemisferică (fig. *12.75.)*, sau, mai rar, trasee plate izoelectrice (fig. *12.76.)*. Nici una dintre anomaliile discutate nu sînt specifice meningitei tuberculoase.

Pneumoencefalografia. După Chaptal, dacă la începutul bolii, nu se constată o dilatație ventriculară, evoluția favorabilă este frecventă și excepțional se dezvoltă ulterior o dilatație ventriculară netă. Dacă, dimpotrivă, la începutul bolii se constată dilatații ventriculare importante ne obligă să facem un prognostic rezervat.

Din experiența noastră, pe un studiu efectuat în perioada anilor 1952—1958, rezultă că nu există o corelație perfectă între modificările pneumoencefalografice și evoluția ulterioară. Dintre aspectele întîlnite în meningita tuberculoasă notăm : atrofia corticală difuză (fig. *12.77.)*, atrofie subcorticală cu dilatația sistemului ventricular (fig. *12.78.*, *12.79.*, *12.80.)* atrofie corticosubcorticală (fig. *12.79.)*, dilatația cisternelor bazale (fig. *12.81)*, asimetrie a sistemului ventricular, prin deplasarea produsă de retracția cicatriceală, reziduală procesului lezional (fig. *12.82.)*.

Accelerarea V.S.H. este prezentă în 90% din cazuri.

Căutarea bK în lichidul de aspirație gastrică, în materiile fecale și în urină trebuie să fie sistematică, șansa diagnosticului bacteriologic fiind proporțională cu numărul prelevărilor, ca și în cazul L.C.R.

Hipersecreția inadecvată de ADH se constată în meningita tuberculoasă cu o frecvență de 80—90% din cazuri ; este consecința stimulării directe prin procesul lezional a axului hipotalamo-hipofizar și se traduce prin hipoosmolaritatea plasmatică, cu hiponatremie și hipocloremie, cu natriureză paradoxal conservată și pierderea capacității renale de diluție maximă. Consecințele cerebrale legate de hiponatremie (poate atinge 115 sau chiar 110 mEq/l), pot deveni în evoluție redutabile : edem cerebral acut, convulsii, comă, exitus. Ele trebuie corect interpretate, întrucît corecția hiponatremiei prin hipersecreție inadecvată de ADH se face nu prin aport sodat, ci prin restricție lichidiană.

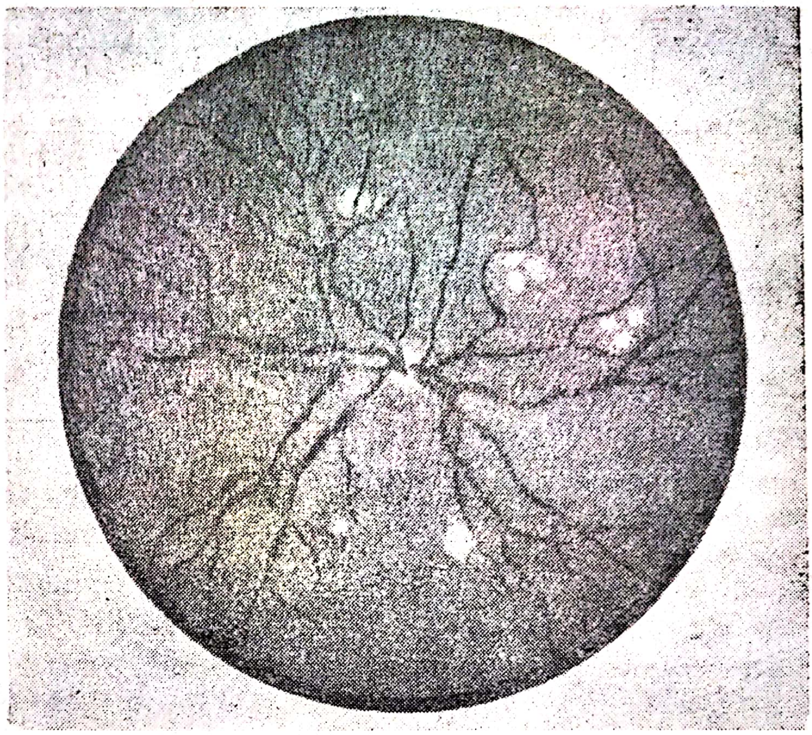


Fig. 12.72. — ***Tuberculi miliari de vîrste diferite, predominant la nivelul polului posterior al ochiului.***

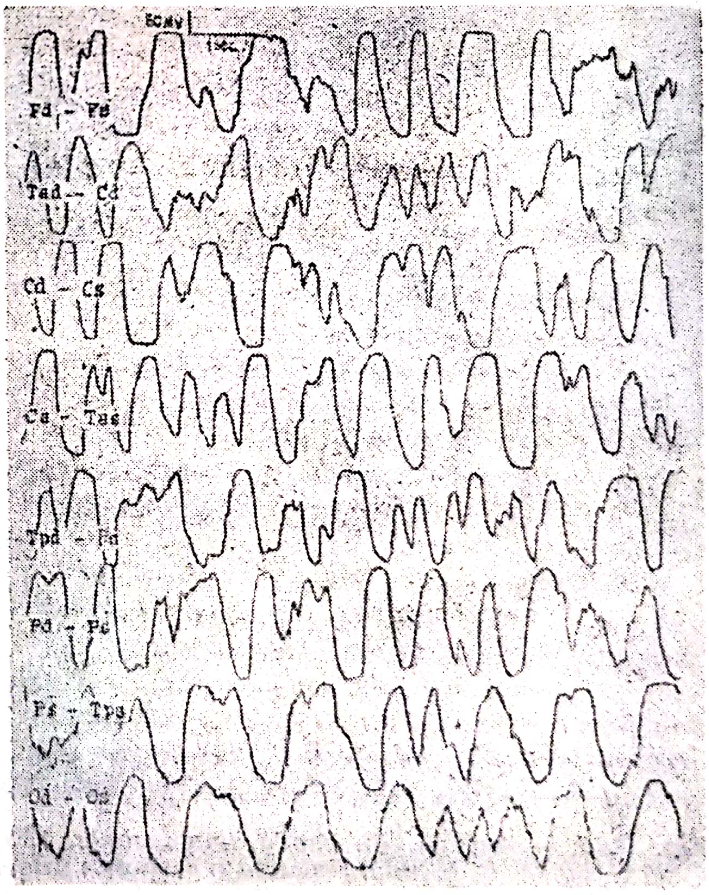

50μV
1sec
Fd - Fs
Tad - Cd
Cd - Cs
Cs - Tas
Tpd - Pd
Pd - Ps
Ps - Tps
Od - Os

Fig. 12.73 — ***Anomalii lente în banda delta, supravoltate, generalizate ; aspect de disritmie lentă amplă.***

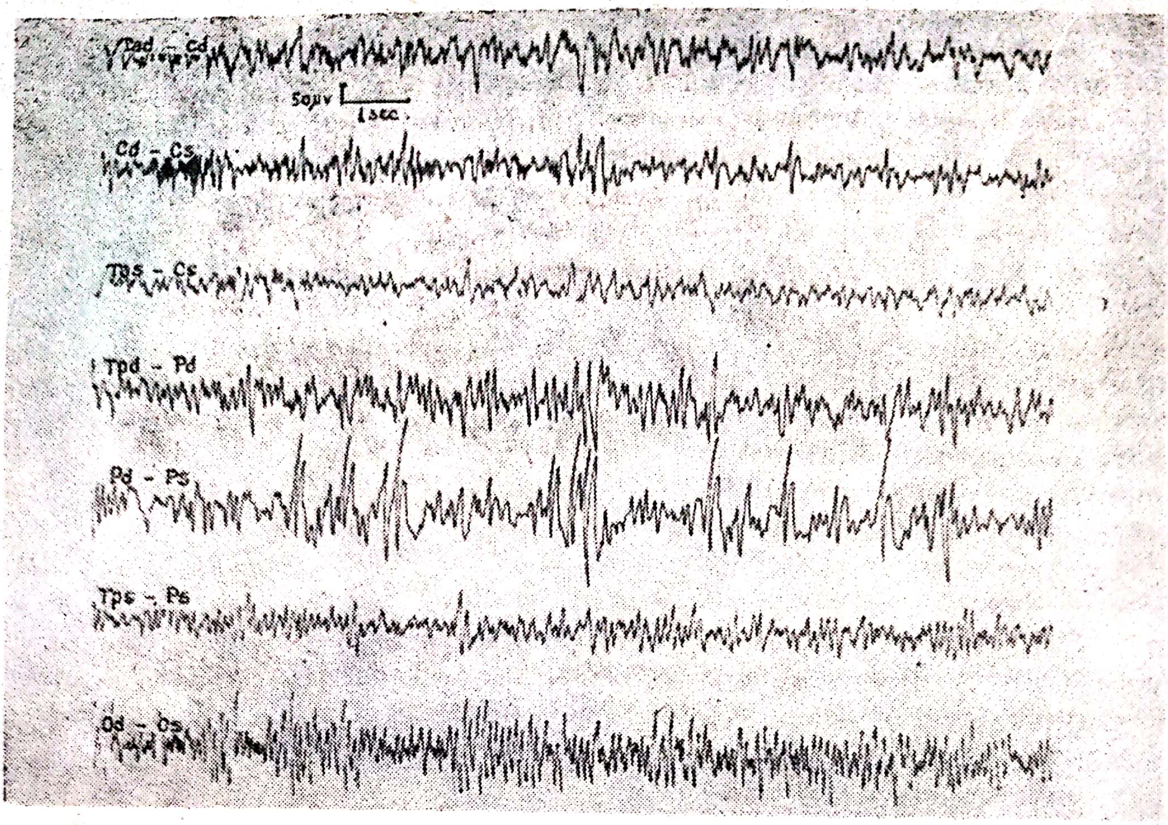

Tpd – Cd
50μv
1sec
Cd – Cs
Tps – Cs
Tpd – Pd
Pd – Ps
Tps – Ps
Od – Cs

Fig. 12.74. — *Anomalii de tip iritativ* (vîrfuri și unde ascuțite ample) *localizate pe derivațiile parietale drepte.*

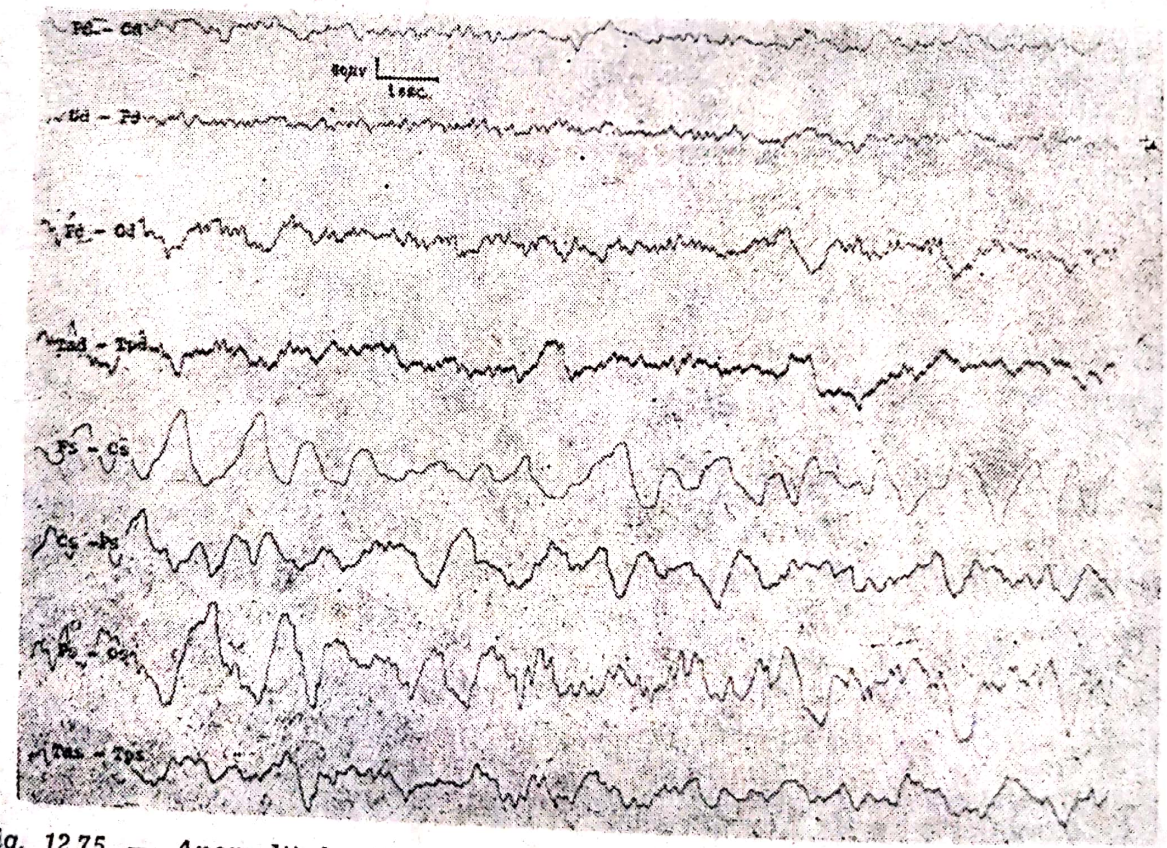

Pd – Cd
50μv
1sec
Cd – Pd
Fd – Od
Tad – Tpd
Ps – Cs
Cs – Ps
Ps – Os
Tas – Tps

Fig. 12.75. — *Anomalii în banda delta, ample, localizate pe derivațiile emisferului stîng, realizînd o asimetrie interemisferică.*

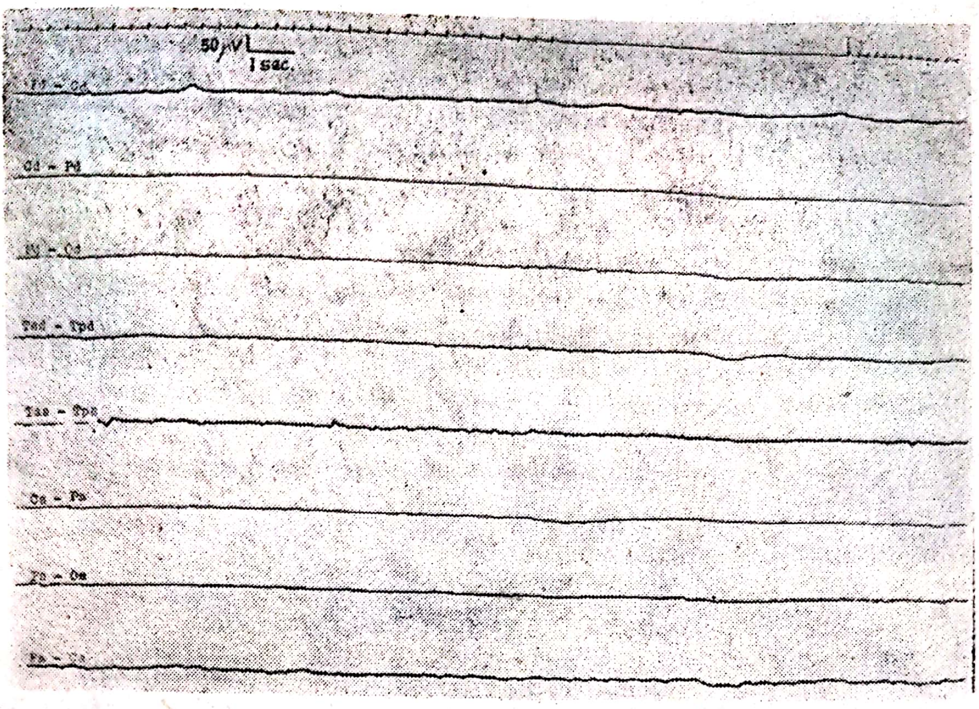


Fig. 12.76. — Trasee plate, izoelectrice.

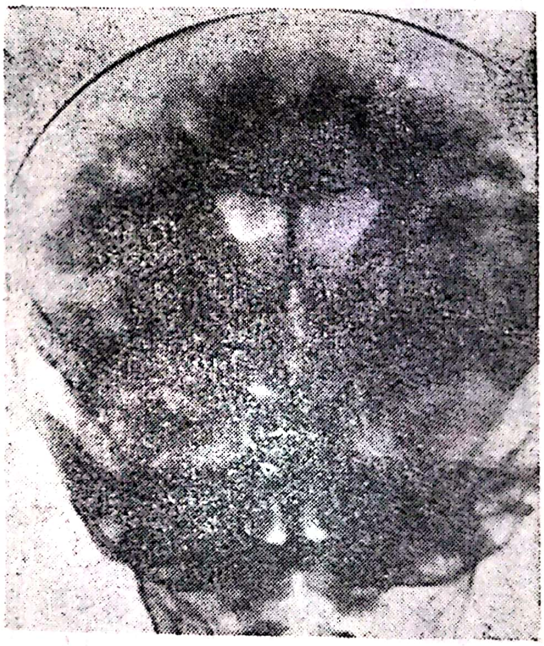


Fig. 12.77. — Pneumoencefalografie. Proiecţie A.P. Atrofie corticală difuză. Sistemul ventricular normal (colecţia I. N. Balaban).

Forme clinice. După *vîrstă, meningita tuberculoasă a sugarului* se distinge prin gravitate, şi anume: stare generală foarte gravă, uneori agitaţie şi ţipăt neîntrerupt, paralizie oculomotorie, pareză facială, hemiplegie, convulsii etc. Gravitatea prognosticului este legată de frecvenţa şi importanţa ramolismentelor cerebrale şi constituirea hidrocefaliei. Diagnosticul se face deseori cu întîrziere, iar sechelele sînt frecvente şi severe.

După *simptomatologia clinică*, se pot deosebi cîteva forme distincte:

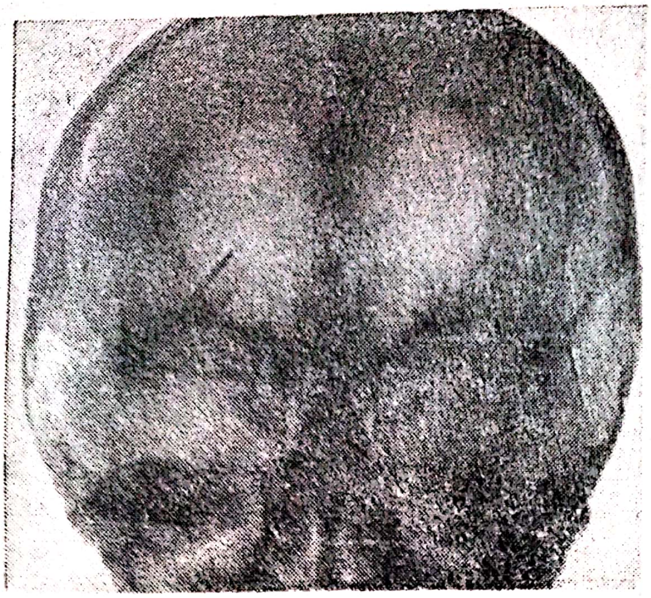


Fig. 12.78. — Pneumoencefalografie. Proiecție A.P. Dilatația marcată a ventriculilor laterali (atrofie subcorticală) (colecția I. N. Balaban).

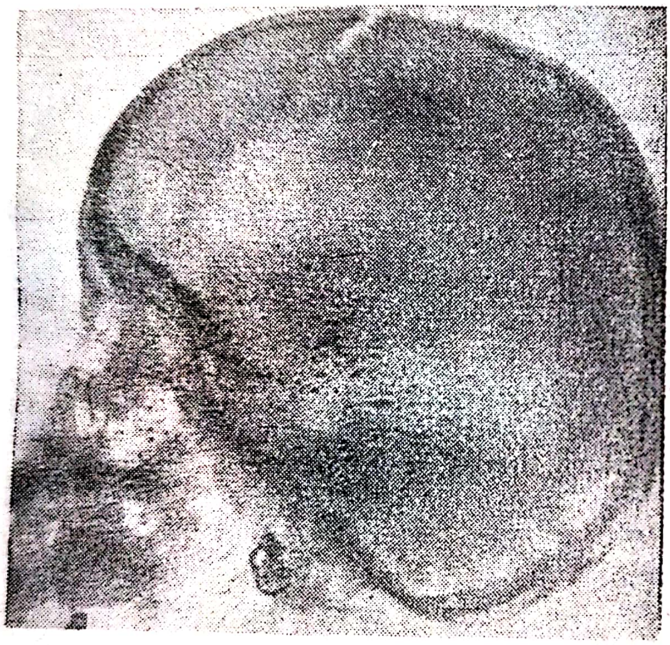


Fig. 12.79. — Pneumoencefalografie. Proiecție laterală. Dilatația sistemului ventricular (atrofie subcorticală) (colecția I. N. Balaban).

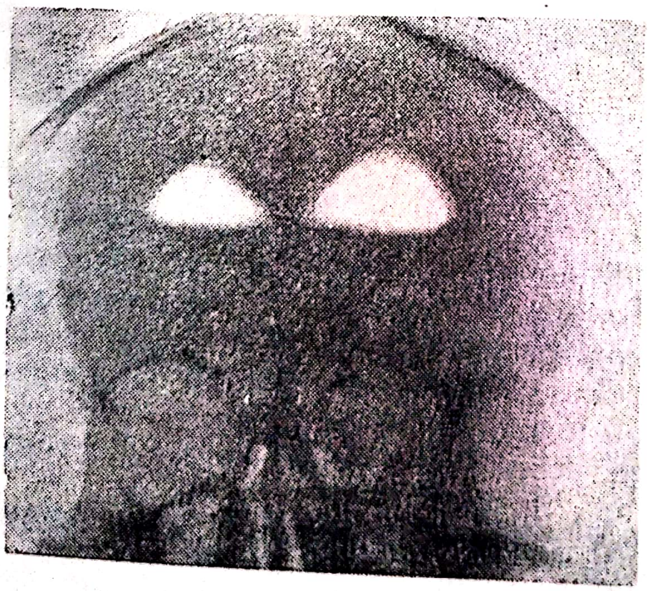


Fig. 12.80. — Pneumoencefalografie. Proiecție A.P. La 24 de ore după insuflația cu aer. Cavitățile ventriculare dilatate, cu nivel de lichid dispus orizontal (colecția I. N. Balaban)

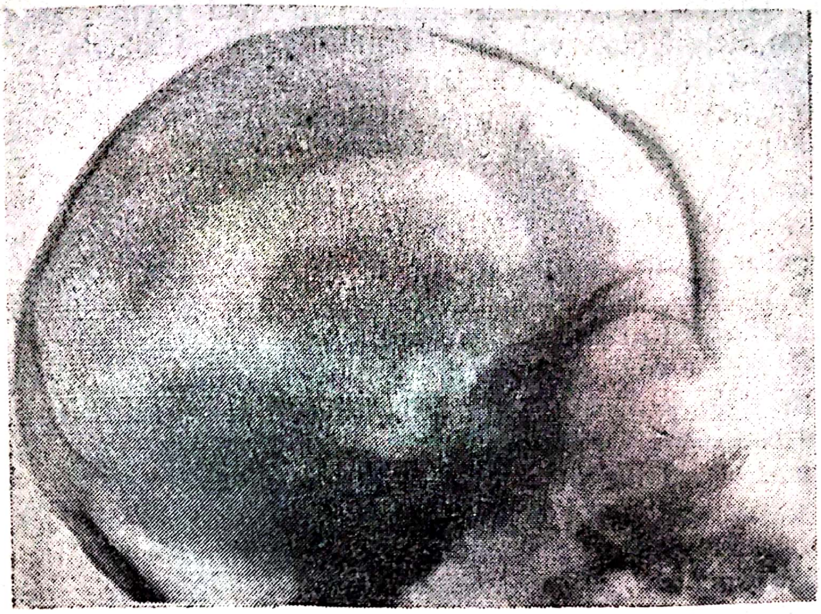


Fig. 12.81. — *Pneumoencefalografie.* Proiecție laterală. Atrofie corticală frontală. Dilatația moderată a sistemului ventricular ; ectazia cisternelor bazale (colecția I. N. Balaban).

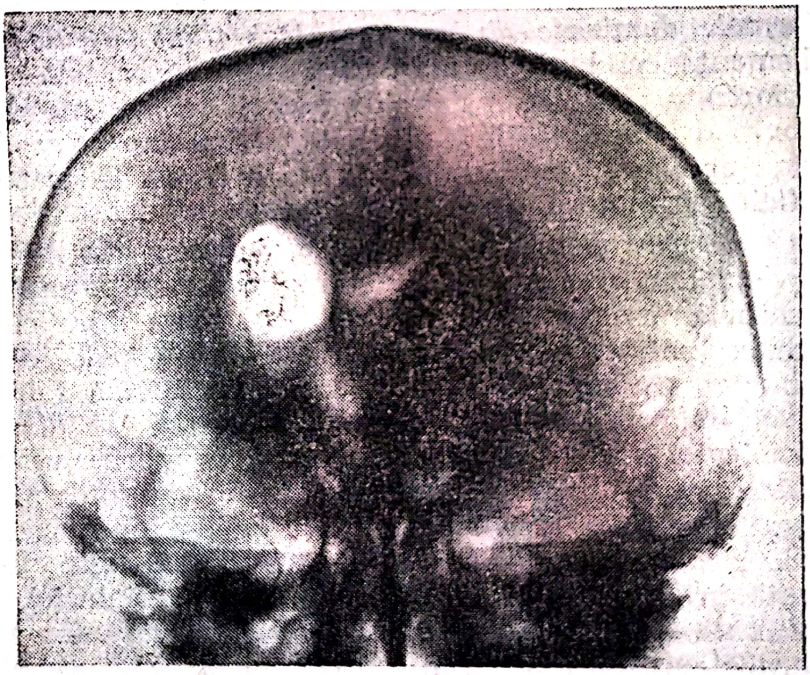


Fig. 12.82. — *Pneumoencefalografie.* Proiecție A.P. Sistemul ventricular este deplasat spre dreapta prin retracție cicatriceală ; ventriculul lateral drept și ventriculul al III-lea sînt ectaziați (colecția I. N. Balaban).

— *Forma cu tablou clinic dominat de sindromul meningian* reprezintă aprox. 40% din toate cazurile. Se prezintă fie ca o meningită bazilară clasică, cu evoluție progresivă, survenind după o fază prodromală de cîteva săptămîni, fie (mai rar) ca o meningită acută cu apariție brutală. Diagnosticul diferențial, în această formă, se face cu alte meningite cu lichid clar, cele mai frecvente fiind virale, și de alte etiologii (leptospiroză, bruceloză, listerioză, criptococoză). Uneori, se impune diferențierea față de o meningită bacteriană parțial tratată („decapitată“).

— *Formele pseudotumorale de meningită tuberculoasă* reprezintă aprox. 10% din cazuri și se traduc prin prezența unui sindrom de hipertensiune intracraniană, cu evoluție progresivă în context febril, la care se asociază convulsii (frecvent de tip jacksonian), paralizii de nervi cranieni (în special perechile III, VI și VII), edem papilar, semne EEG de focar, modificări echoencefalografice, prezența unei zone cerebrale de hiperfixare la scintigrafia cerebrală, dilatație ventriculară (ventriculografie, pneumoencefalografie), precum și modificări ale arteriografiei cerebrale și tomodensitometriei cerebrale. În acest caz, un proces expansiv intracranian (abces, tumoare cerebrală) se pot exclude prin arteriografie sau ventriculografie, care se impun. Ventriculografia obiectivează dilatația ventriculară și permite studiul chimic și citobacteriologic al L.C.R. Chiar în formele pseudotumorale de meningită tuberculoasă, în care diagnosticul este deja precizat și tratamentul instituit, investigațiile neurochirurgicale sînt indispensabile, pentru precizarea prezenței sau absenței leziunilor accesibile chirurgical.

— *Formele dominate de prezența leziunilor vasculare* se traduc prin ramolismente cerebrale întinse, cu instalare brutală în context febril, exteriorizate clinic prin deficite motorii importante de tip hemiplegic. Trebuie diferențiate de endocardita bacteriană sau de un accident vascular cerebral (la vîrstnici). Chiar în cazurile tratate precoce, regresia deficitelor motorii nu este în general totală și nici constantă.

— *Formele paraplegice sau tetraplegice* (rare) sînt grave atît prin dificultățile de diagnostic etiologic, cît și prin leziunile anatomice, care conduc la sechele majore. Faza premonitorie poate dura cîteva săptămîni sau chiar luni cu lombalgii, nevralgii intercostale, dureri abdominale, tulburări sfincteriene ș.a., la care se asociază febră. Simptomatologia, variabilă în evoluție, creează dificultăți de diagnostic. Instalarea paraplegiei sau tetraplegiei, în context febril, permite evocarea imediată a unui accident medular. Acesta va putea fi obiectivat prin mielografie gazoasă sau lipiodolată (zonă de îngustare a spațiilor subarahnoidiene spinale prin edem localizat), etiologia tuberculoasă fiind precizată prin studiul L.C.R. (chimic și bacteriologic). Prognosticul acestor forme este sever, nu numai prin posibilitatea localizărilor înalte și paralizie respiratorie consecutivă, ci și prin sechelele medulare, legate de prezența unor ramolismente de origine vasculară (leziuni de arterită obstruantă în zonele de arahnoidită).

— *Formele cu afectarea difuză a nevraxului* reprezintă aprox. 20% din cazuri, realizînd un tablou de meningoencefalită de la debut. Sindromul infecțios se asociază cu tulburări de conștiență, convulsii, deficite motorii (piramidale, de nervi cranieni), tulburări psihice. Tabloul poate sugera o endocardită bacteriană, cu localizări neurologice, o tromboflebită cerebrală, o meningoencefalită de altă origine (virală etc.). Etiologia tuberculoasă va fi obligatoriu evocată şi se va institui de urgenţă tratamentul tuberculostatic. În aceste forme, modificările L.C.R. sînt de obicei minime sau chiar absente, în perioada de debut, urmînd a se constitui în evoluţia ulterioară.

— *Formele cu febră prelungită*, aparent izolată, durînd cîteva săptămîni, reprezintă 10—20% din cazuri, pretînd la variate confuzii de diagnostic (infecţie urinară, febră tifoidă, sepsis, abcese profunde etc.). Aceste forme duc la întîrzierea diagnosticului sau la instituirea unui tratament antibiotic „orb", care poate conţine şi substanţe cu activitate tuberculostatică (kanamicină, streptomicină, rifampicină), ducînd astfel la posibilitatea pierderii diagnosticului.

— *Formele, oligo-sau monosimptomatice* (foarte rare) se întîlnesc în special în perioada de debut : paralizie izolată a unui nerv cranian, forme cu otalgie febrilă, forme pseudoapendiculare, forme cu febră şi dureri ectopice multiple (facială, sciatică, cervicală) ş.a.

— *Formele asimptomatice*, descoperite cu ocazia examenelor de bilanţ, în cadrul unei tuberculoze de primoinfecţie, nu reprezintă de fapt decît meningite tuberculoase, surprinse în stadiul premergător debutului clinic. Modificările L.C.R. sînt de obicei discrete : albuminorahie sub 0,50 g/litru, 10—40 elemente/mm³.

— *Meningita tuberculoasă cu debut în cursul terapiei cu tuberculostatice*, instituită pentru o primoinfecţie cunoscută sau viraj tuberculinic recent, este determinată de bK rezistenţi. Tratamentul trebuie modificat, în funcţie de sensibilitatea testată a bK.

— *Meningita tuberculoasă seroasă* este o formă particulară, prin caracterul ei de curabilitate spontană. Apare la copii cu tuberculoză de primoinfecţie, avînd aspectul clinic al unei meningite tuberculoase. Diagnosticul diferenţial faţă de meningita tuberculoasă propriu-zisă, nu mai prezintă actualmente importanţă, deoarece oricum instituirea tratamentului este obligatorie.

12.3.4.3. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Meningita tuberculoasă apare, în imensa majoritate a cazurilor, la *copii nevaccinaţi BCG* şi de obicei în primele 6 luni care succed o *primoinfecţie tuberculoasă* localizată pulmonar. Deoarece formele de primoinfecţie, recunoscute ca atare şi tratate, nu se complică decît excepţional cu meningită, rezultă că cele mai multe cazuri de meningită tuberculoasă apar în cadrul primoinfecţiilor oculte, care de obicei constituie descoperiri retroactive (forme latente de primoinfecţie tuberculoasă). Cînd contextul clinic este sugestiv, noţiunea de contact tuberculos devine foarte importantă, nu numai pentru diagnosticul în sine, ci şi pentru depistarea sursei de infecţie, izolarea suşei de bK şi verificarea eventualelor forme rezistente la tuberculostaticele uzuale.

Precocitatea diagnosticului este decisivă pentru prognostic. Din această cauză, se va acorda cea mai mare importanţă semnelor clinice de debut. Ansamblul simptomatic constituit din *febră* (element constant), *cefalee* şi *vărsături*, apărînd după un stadiu prodromal de 1—2 săptămîni, este în general suficient de evocator pentru punerea în discuție a diagnosticului și practicarea puncției lombare. În alte cazuri, simptomatologia de debut poate fi înșelătoare. Practicat la debut, examenul obiectiv evidențiază un copil cu conștiență păstrată, tulburările vasomotorii, cardiorespiratorii și contractura fiind de obicei absente în acest moment (apar în a doua săptămînă de evoluție).

Redoarea de ceafă este în general primul semn de iritație meningiană care apare (semnele Kernig și Brudzinski apar tardiv). Absența semnelor meningiene la debut nu trebuie să excludă cu certitudine diagnosticul. Descoperirea unor minime *semne neurologice* (Babinski bilateral, strabism, pareză facială etc.), în această etapă, este de cea mai mare importanță pentru diagnostic.

Dacă se suspectează meningita tuberculoasă, se vor practica *3 puncții lombare succesive în 24 de ore,* efectuîndu-se din L.C.R. examene directe, culturi și inoculări la cobai. Rezultatele examenelor chimic și citobacteriologic ale L.C.R. vor fi coroborate cu *intradermoreacția la tuberculină, radiografie pulmonară, examenul fundului de ochi* etc., instituind imediat, în cazul în care aceste explorări susțin diagnosticul, schema standardizată de chimioterapie antituberculoasă adaptată formelor de tuberculoză primară gravă, fără a aștepta bineînțeles rezultatul culturilor sau al inoculării la cobai (acestea urmînd a constitui argumente ulterioare de confirmare a diagnosticului). În stadiul de debut, pentru confirmarea diagnosticului, examenele directe repetate, pentru evidențierea bK, practicate din L.C.R., lichid gastric, materii fecale și urină, sînt de cea mai mare importanță.

Diagnosticul diferențial. *În stadiul de debut,* diferențierea clinică a meningitei tuberculoase de alte infecții întîmpină reale dificultăți. Eroarea esențială constă în a omite practicarea puncției lombare, în prezența unei simptomatologii în aparență comună.

Cînd apar semnele neurologice, devine necesară diferențierea față de *alte infecții ale sistemului nervos.*

Diferențierea de *alte meningite cu lichid clar* cu alte etiologii, în special virale, este în general ușoară.

Uneori, la copiii care primeau anterior un tratament antibiotic, pentru o infecție bacteriană oarecare, L.C.R. poate sugera eronat o *meningită bacteriană parțial tratată* („decapitată").

Criptococoza (toruloza), deși fără importanță deosebită în țara noastră, este menționată ca una dintre problemele dificile de diagnostic diferențial în alte arii geografice, realizînd modificări ale L.C.R. în mare măsură similare celor din meningita tuberculoasă. Diagnosticul se confirmă prin izolarea pe culturi a fungului și prin evidențierea lui în L.C.R. (cu tuș de India).

Excluderea unei *encefalopatii saturnine* sau *encefalomielite,* în stadiul al doilea de evoluție a meningitei tuberculoase, este în general ușoară, pe baza hipoglicorahiei și hiperproteinorahiei.

Diagnosticul diferențial cu *encefalita postrujeolică* poate fi uneori foarte dificil, cînd meningita tuberculoasă debutează în convalescența rujeolei, în special în cazurile cu anergie tuberculinică și imagine radiografică pulmonară normală.

În sfîrşit, un L.C.R. clar, cu glicorahia sub 20 mg/100 ml, poate fi rareori întîlnit în unele *tumori maligne cu metastaze cerebrale*, în formele de meduloblastom cu afectare meningiană sau în *coma hipoglicemică*.

12.3.4.4. TRATAMENT, EVOLUŢIE, PROGNOSTIC

Tratament. *Chimioterapia antituberculoasă*, în meningita tuberculoasă, ca în toate formele de tuberculoză primară gravă, constă în administrarea cît mai precoce a unui regim standardizat, conform reglementărilor în vigoare din ţara noastră (Buletin M. S. nr. 2/1982), în tratament strict supravegheat (T.S.S.), iniţiat într-o unitate spitalicească şi continuat pînă la obţinerea vindecării şi urmat de o terapie de consolidare ambulator, de asemenea, strict supravegheată (prizele medicamentoase se administrează de către personalul sanitar şi sînt consemnate în fişa de tratament).

Schema de tratament: *izoniazidă* (10 mg/kilocorp/zi) + *rifampicină* (10 mg/kilocorp/zi), în administrare zilnică (regim 7/7), timp de 3 luni; se continuă cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp/zi) + *rifampicină* (15 mg/kilocorp/zi), 2 zile pe săptămînă (regim 2/7), alte 3 luni. Tratamentul se continuă apoi încă 6 luni cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp/zi), în regim 2/7.

În cazuri particulare (rezistenţă bacteriană confirmată, intoleranţă la medicamente, boli sau tare asociate), care nu depăşesc 10—15% cazuri în ţara noastră, se administrează regimuri terapeutice individualizate, cu respectarea principiilor generale ale chimioterapiei antituberculoase. Prelungirea chimioterapiei la peste 12 luni nu este necesară decît în cazuri bine justificate (prezenţa în asociere a unei fistule gangliobronşice, confirmată bronhoscopic, forme de tuberculoză gravă cu evoluţie lentă, boli contagioase intercurente). În astfel de situaţii, se prelungeşte tratamentul sub care se află bolnavul în momentul deciziei.

Tratamentul intrarahidian este rezervat formelor grave, formelor care continuă să se agraveze sub tratament general, formelor cu blocaj rahidian, precum şi formelor cu bK rezistenţi.

Întrucît izoniazida şi rifampicina pătrund în concentraţii eficace în L.C.R., cînd sînt administrate pe cale orală, terapia locală intratecală (cînd este necesară) utilizează *streptomicina* (0,010—0,025 g pentru o administrare la copil; 0,050 g la adult), cu hemisuccinat de hidrocortizon în doze egale. Administrările se fac în ritm de 2—3 pe săptămînă, pentru o durată de maximum 6 săptămîni. Izoniazida se poate, de asemenea, administra intratecal, în scopul majorării nivelului din L.C.R., utilizînd doze similare (15—25 mg pentru o administrare).

Corticoterapia, pe cale generală, este controversată ca utilitate. Unii autori administrează sistematic corticoizi, pe cale generală, în stadiile iniţiale ale tratamentului, în scopul ameliorării semnelor generale şi funcţionale şi pentru evitarea blocajelor rahidiene. Se utilizează *prednison* (2 mg/kilocorp la sugar; 1,5 mg/kilocorp la copilul preşcolar); 1 mg/kilocorp la copilul şcolar, timp de 2—3 săptămîni, după care dozele se scad progresiv, în decurs de alte cîteva săptămîni, pînă la întrerupere. Alţi autori contraindică corticoterapia, deoarece studiile pe loturi comparative nu au arătat în mod cert un beneficiu.

Tratament „suportiv" şi alte modalităţi de tratament. O importanţă deosebită trebuie acordată atît îngrijirilor curente, cît şi menţinerii în limite normale a echilibrului nutriţional (alimentaţie pe sondă nazogastrică sau la nevoie parenterală), menţinerii echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic, echilibrului termic, recurgîndu-se atunci cînd survin tulburări de ritm respirator la protezare ventilatorie, în cazuri particulare la tratament anticonvulsivant etc.

De asemenea, trebuie diagnosticate şi tratate unele posibile *complicaţii* evolutive (endocardite bacteriene, septicemii cu germeni gram-negativi, stafilococie pleuropulmonară, sindrom Schwartz-Bartter etc.).

Uneori, este necesar *tratamentul neurochirurgical* de decompresie cerebrală.

După vindecarea meningitei tuberculoase, bolnavul urmează un *tratament sanatorial* pe durata convalescenţei, incluzînd o alimentaţie bogată şi echilibrată, un număr suplimentar de ore de odihnă şi evitarea oricăror suprasolicitări fizice sau psihice. Concomitent cu aceasta la obţinerea vindecării şi iniţierea mobilizării bolnavului, se va face un examen minuţios de bilanţ neuropsihic, în vederea stabilirii eventualelor indicaţii de tratament recuperator neuromotor (uneori contracturile musculare devin aparente abia cînd începe mobilizarea bolnavului, multe dintre acestea retrocedînd progresiv în cîteva săptămîni, prin activitate fizică dirijată).

Evoluţie. În *absenţa tratamentului,* are loc o agravare progresivă a stării de conştienţă pînă la comă profundă, însoţită de tulburări sfincteriene, de deglutiţie, vasomotorii, apariţia de convulsii localizate, paralizii, semne bazilare (tulburări de ritm cardiorespirator), crize de hipertonie, spasticitate.

Sub tratament, evoluţia este direct dependentă de precocitatea instituirii acestuia şi de sensibilitatea bK.

Cu *tratament precoce,* evoluţia este rapid favorabilă : semnele funcţionale dispar în decursul primei săptămîni, temperatura se normalizează (în absenţa corticoterapiei) în aprox. 1 lună. Modificările L.C.R. retrocedează în general mai lent : albuminorahia şi pleiocitoza, după o uşoară majorare iniţială (în prima săptămînă), tind la normalizare în 4—5 luni, în timp ce glicorahia se normalizează mai rapid, în 2—3 săptămîni (persistenţa hipoglicorahiei peste acest interval creează rezerve asupra prognosticului şi obligă la reconsiderarea schemei terapeutice). Corticoterapia atrage o normalizare mai rapidă a L.C.R. (albumină, număr de elemente), însă la întreruperea ei acestea pot reveni la valorile lor iniţiale (reşută celulară şi albuminică), dacă durata anterioară a terapiei antituberculoase nu a atins o durată suficientă, fapt care obligă la reintroducerea corticoterapiei. Normalizarea traseelor EEG survine cu întîrziere faţă de normalizarea clinică, iar corticoizii au deseori un efect spectacular asupra traseelor electrice.

În formele cu *tratament tardiv,* prezentînd deja tulburări de conştienţă şi tulburări neurologice, tratamentul tuberculostatic antrenează în cele mai multe cazuri ameliorarea clinică în decurs de cîteva zile, deși copilul rămîne de obicei somnolent. La copilul de peste 3 ani, evoluția finală, în general favorabilă, antrenează recuperarea progresivă în 2—3 luni, de obicei cu prețul unor variate sechele motorii, senzoriale și psihice. La copilul mai mic de 3 ani, această modalitate evolutivă este în general rară. Tulburările stării de conștiență nu regresează, apare contractură difuză, ajungîndu-se la o stare de decerebrare. În realitate, orice grad de afectare reziduală intermediară între cele două extreme este posibil.

Uneori, se constată agravări neașteptate sub tratament (riscul infecțiilor cu bK rezistenți) sau, dimpotrivă, ameliorări nesperate, în forme cu leziuni neurologice severe. Recuperări complete sînt observate uneori la copii cu comă prelungită (una sau chiar mai multe luni) și în aprox. 1/3 din formele cu hemipareză ; în restul cazurilor, recuperarea este doar parțială. Paraliziile de nervi cranieni retrocedează de obicei lent, dar total. Convulsiile de la debut nu întunecă de obicei prognosticul. Dimpotrivă, convulsiile survenite în evoluție sînt urmate de cele mai multe ori de epilepsie sau de alte leziuni neurologice reziduale. Cînd semnele de afectare cerebrală domină semnele meningiene, în special în formele cu evoluție persistentă, se poate anticipa (cu probabilitate) constituirea în perspectivă a unor deficite psihice, tulburări de comportament sau a epilepsiei.

Prognosticul asupra capacității intelectuale trebuie formulat cu multă prudență și numai după o urmărire îndelungată a cazurilor, o evoluție imprevizibilă din acest punct de vedere fiind posibilă.

12.3.5. TUBERCULOMUL CEREBRAL

Tuberculoamele cerebrale sau medulare reprezintă *focare tuberculoase metastatice*, cazeoase sau proliferative, care apar în general la scurt timp după primoinfecția tuberculoasă. Frecvența lor este în general redusă, cu excepția ariilor de endemie tuberculoasă intensă (sud-estul Asiei).

Clinic, tuberculoamele pot rămîne mult timp asimptomatice, pot realiza un tablou clinic de proces expansiv intracranian sau pot provoca o meningită tuberculoasă tipică sau o formă seroasă de meningită tuberculoasă.

Cele mai multe dintre cazuri sînt diagnosticate eronat drept tumori cerebrale, *diagnosticul* făcîndu-se după intervenția neurochirurgicală. În perioada preoperatorie diagnosticul corect poate fi orientat, în funcție de tabloul clinic de proces expansiv intracranian, la un bolnav cu manifestări de primoinfecție tuberculoasă și hiperergie tuberculinică, la care există noțiunea de contact sau care provine dintr-o zonă de endemie tuberculoasă cunoscută.

12.3.6. TUBERCULOZA OSOASĂ ȘI ARTICULARĂ

Localizările osoase tuberculoase iau naștere, de obicei, prin *diseminare hematogenă* precoce a bK (de cele mai multe ori în primul an care urmează după primoinfecție și mult mai rar ulterior). În spondilitele tuberculoase, însămînțarea bK se poate realiza uneori pe *cale limfatică,* punctul de plecare fiind pleural sau renal.

Întrucît se notează frecvent istoricul unui *traumatism localizat*, se admite că un focar tuberculos latent poate fi transformat, pe această cale, într-un proces activ. Elementul *vîrstă* și utilizarea funcțională a diferitelor segmente scheletice, în raport cu aceasta, par a avea o importanță deosebită. Astfel, spondilita tuberculoasă este foarte rară la copilul din primul an de viață care nu a început să stea în șezut și să meargă, în timp ce dactilita, de exemplu, se întîlnește aproape exclusiv la sugar.

Frecvența tuberculozei osoase este în general redusă, cel mai des fiind interesate (în ordine descrescătoare a frecvenței) : coloana vertebrală, articulația coxofemurală și genunchiul. Dactilita, altădată ceva mai frecventă, constituie în prezent o localizare rară, ca și localizările osoase multiple, care iau naștere în cursul diseminărilor hematogene prelungite.

Procesul patologic apare inițial în *zona metafizară* (cînd sînt localizări la nivelul oaselor lungi), ca urmare probabil a bogatei irigații sanguine de la acest nivel. Extensia leziunilor, realizată prin apariția unei inflamații specifice, conținînd *granuloame tuberculoase* și *zone de cazeificare,* conduce la distrucția osului. Procesul necrotic poate invada țesuturile învecinate, formînd abcese reci, care se pot exterioriza la distanță. Capsula articulară poate fi afectată din aproape în aproape de la nivelul leziunilor metafizare învecinate, sau mai rar, prin însămînțarea sinovială primitivă.

Clinic, se notează frecvent absența febrei sau o stare subfebrilă, exceptînd tuberculoza osoasă care însoțește tuberculoza diseminată hematogen.

Forme clinice :

— *Tuberculoza vertebrală (morbul Pott).* Infecția debutează în zonele situate imediat sub cartilajele de creștere (în vecinătatea fetei craniale sau caudale a corpului vertebral), pe care procesul lezional îl traversează cu ușurință. Procesul distructiv poate antrena tasarea vertebrală, cu angularea coloanei și apariția unei gibozități. Se constată o rigiditate netă a coloanei la examenul clinic, determinată de contractura musculară antalgică. Bolnavul adoptă o atitudine particulară, cu genunchii în semiflexie, din necesitatea de a reduce presiunile exercitate pe coloană, de natură să majoreze durerea. Ca urmare a relaxării musculare nocturne și a durerilor, care apar consecutiv, somnul este agitat și copilul se trezește frecvent. Palparea atentă a coloanei poate evidenția prezența tumefacției, uneori cu caracter fluctuent.

În *localizările vertebrale cervicale,* durerea este proiectată occipital, la nivelul gîtului și în membrele superioare, spasmul muscular determinînd frecvent torticolis sau, mai rar, opistotonus. Atitudinea în somn este evocatoare : fața proiectată înainte, capul susținut cu mîna. În cele mai multe din aceste cazuri, nu se constată prezența unei diformități vizibile sau palpabile, chiar atunci cînd semnele radiologice sînt evidente. Semnele de compresiune medulară, în localizările cervicale sau toracale înalte, sînt cele mai marcate, deoarece la acest nivel canalul medular este cel mai îngust.

În unele cazuri, primele manifestări ale unei spondilite tuberculoase cervicale sînt legate de apariția unui abces rece, cu localizare retrofaringiană.

În *localizările vertebrale toracice*, durerile sînt localizate sternal sau intercostal, uneori epigastric (în localizările toracale joase). Postura bolnavului în ortostatism evidențiază o coloană excesiv rectilinizată și rigidă. Rigiditatea musculară devine foarte evidentă, cînd se face flexia anterioară a coloanei. Mobilizarea spontană a bolnavului se face cu o deosebită lentoare, foarte evidentă la ridicarea sau așezarea în pat. Uneori, primul semn constă în apariția unei diformități osoase în regiunea toracală mijlocie. Semnele de compresiune medulară sînt rare în aceste localizări.

În *localizările vertebrale lombare*, bolnavul merge cu pași mici, cu picioarele ușor îndepărtate și coloana foarte rigidă. Diformitatea coloanei în acest caz este foarte rară.

În prezența unei paralizii sau unor tulburări sfincteriene se pune problema unei leziuni *la nivelul cozii de cal*. Atunci cînd se dezvoltă un abces rece, acesta poate fi palpat în fosa iliacă (dezvoltare în vecinătatea mușchiului psoas), într-unul din pliurile fesiere sau în regiunea inghinală.

Tuberculoza articulației coxofemurale debutează cu durere, impotență funcțională, imobilitatea relativă a membrului afectat. Reliefurile șoldului respectiv sînt ușor modificate, șanțul inghinal șters, musculatura fesieră hipotonă, cu coborîrea șanțului subfesier. În ortostatism, copilul ia sprijin pe piciorul sănătos, membrul afectat fiind semiflectat și sprijinit digitigrad pe sol. În mers, bolnavul șchiopătează evident. Obiectiv, se constată limitarea mobilității articulare și dureri la presiune directă.

În evoluție, boala netratată antrenează deformarea evidentă a regiunii și fixarea articulației în poziție vicioasă caracteristică (flexie, abducție și rotație internă a coapsei), apariția unei atitudini de compensare (lordoză și scolioză lombară, înclinarea bazinului cu antepoziția lui și coborîrea spinei iliace anterosuperioare de partea bolnavă). Spre sfîrșitul primului an de boală, apare de obicei și abcesul rece osifluent.

Tuberculoza genunchiului constituie a treia localizare tuberculoasă osoasă în ordinea frecvenței. Interesează în special băieții, avînd *frecvența maximă* între 3 și 6 ani. *Debutul* clinic este insidios, cu durere localizată atît spontan, cît și la mers sau efort. Uneori, debutul are loc prin tumefacție articulară, cu ștergerea reliefurilor articulare (forma hidartrozică). Alteori, tumefacția articulară are evoluție de lungă durată, realizează împăstarea părților moi învecinate care sînt edematiate, tegumentele fiind albe, lucioase, cu circulație venoasă evidentă (așa-numita tumoare albă a genunchiului).

Examenul clinic evidențiază modificarea articulației, căldură locală, hipertrofia ganglionilor inghinali. Musculatura coapsei este hipotrofică și hipotonă. Mișcările active și pasive în articulația afectată sînt limitate și dureroase. În mers, bolnavul schiopătează evident, iar în ortostatism ia sprijin pe membrul sănătos, descărcînd antalgic articulația afectată. În perioada de stare, durerile provocate de distrucția osoasă și distensia articulației antrenează contractură musculară, care menține articulația în poziție antalgică (flexie la 40—50°). În absența corecției, tibia este trasă înapoi pe condilii femurali de către ischiogambieri, se subluxează și se rotește în afară. Subluxația, reductibilă la început, devine ireductibilă. Cînd apare abcesul rece articular, acesta fistulizează în fosa poplitee sau pe fețele laterale ale genunchiului.

Osteitele tuberculoase ale oaselor lungi interesează mai ales *micile oase lungi* (falange, metacarpiene, metatarsiene) și mult mai rar oasele antebrațului și gambei. *Clinic*, se constată mărirea de volum fuziformă a segmentului afectat, cu tegumente supraiacente subțiri și lucioase. Unele localizări tuberculoase de la nivelul metacarpienelor și metatarsienelor pot determina, prin evoluție extensivă, artrită de vecinătate. Ca și în alte localizări, evoluția spontană poate conduce la formarea abcesului rece.

Diagnostic. Și în tuberculoza osteoarticulară, diagnosticul se sprijină pe elemente de anamneză (contact, vaccinare BCG ș.a.), examen clinic și explorări (în special radiologice și bacteriologice).

Examenul radiologic are o importanță deosebită. În spondilita tuberculoasă, radiografiile de coloană (de față și profil în mod obligatoriu), deși pot rămîne mult timp normale (cîteva luni), în special în formele tratate, evidențiază în perioade de stare (de obicei după 6—12 luni), leziuni diferite : abces rece paravertebral (fig. *12.83.*), cu aspectul unei umbre fuziforme uni- sau bilaterale, diminuarea distanței dintre doi corpi vertebrali (fig. *12.84.*), ștergerea contururilor lor adiacente, distrugeri vertebrale cu tasare (uneori cuneiformă cu gibozitate), suduri vertebrale în „blocuri“ ș.a.

În tuberculoza coxofemurală (coxalgie), se constată diminuarea globală a transparenței articulare, neregularitatea suprafețelor articulare, îngustarea spațiului articular, distrugeri osoase (caverne intraosoase, sechestre, eroziune, tasare etc.), luxație de șold cu ruperea arcului cervicoobturator, pînă la distrugerea completă a capului femural și a cotilului (fig. *12.85*).

În artrita tuberculoasă a genunchiului, se constată inițial demineralizarea segmentelor osoase adiacente și diminuarea transparenței spațiului articular (fig. *12.86.*). În evoluție, apar distrucții osoase, eroziuni ale marginilor platoului tibial sau ale condililor femurali, caverne osoase, îngustarea spațiului articular cu neregularitatea și conturul imprecis al suprafețelor articulare, subluxația posterioară a tibiei ș.a. (fig. *12.87.*).

În localizările tuberculoase de tip spina ventosa, examenul radiologic pune în evidență reacția periostică fuziformă osteogenă, care încapsulează diafiza pe cale de necroză, apariția de imagini geodice și sechestre osoase (fig. *12.88.*), care în absența intervenției chirurgicale se pot elimina prin fistulizarea părților moi, în decursul unei evoluții

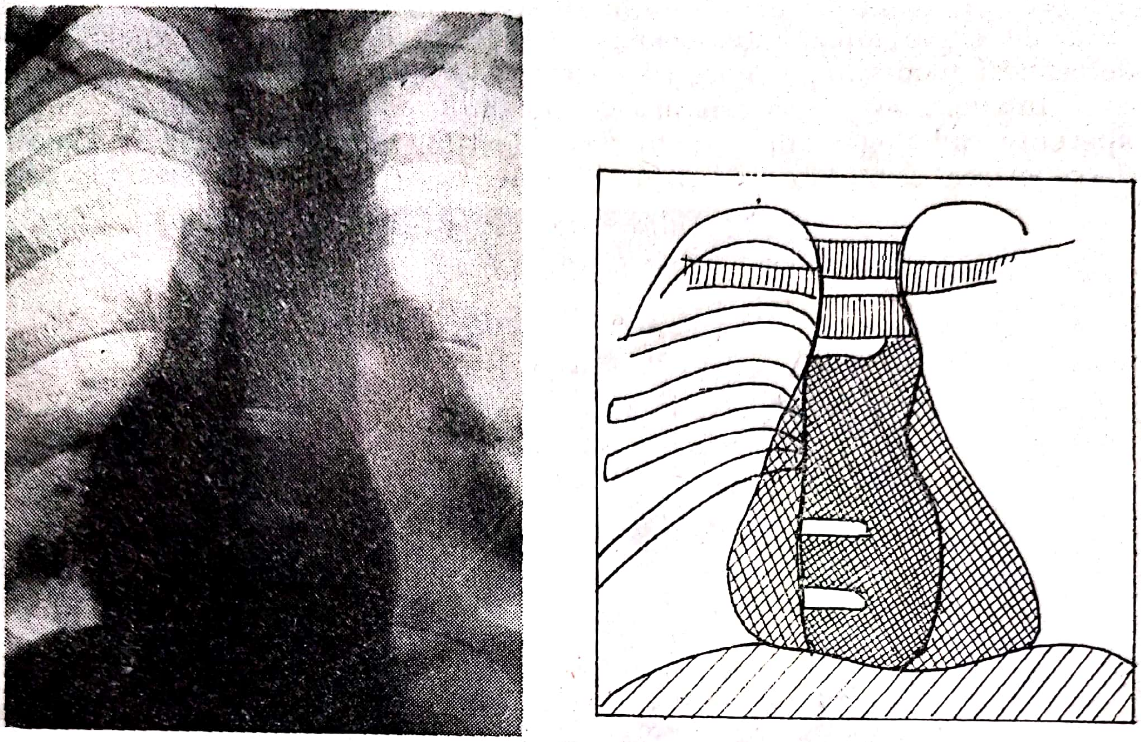


Fig. 12.83. — Morb Pott (D_{10}—L_1). Proiecţie A.P. Abces rece paravertebral (colecţia I. N. Balaban).

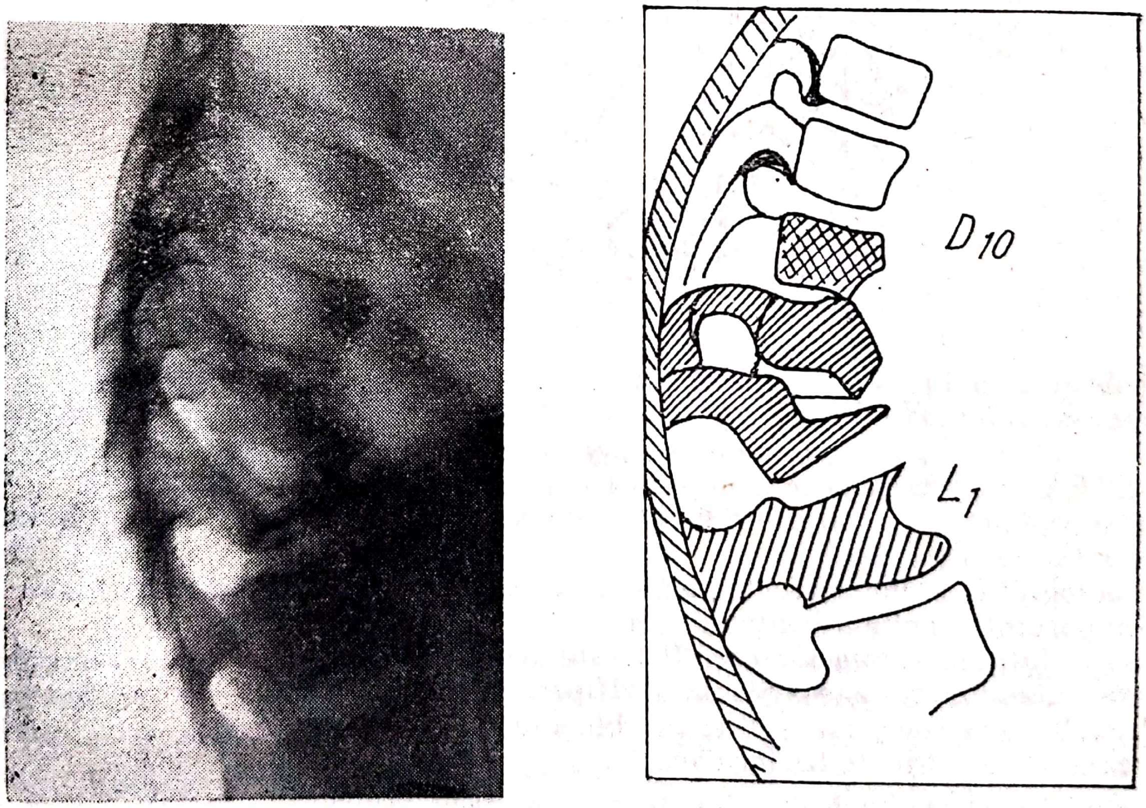


Fig. 12.84. — Morb Pott (D_{10}—L_1). Proiecţie profil. Distrucţie de corpuri vertebrale D_{10}—L_1, modificarea spaţiilor intervertebrale (colecţia I. N. Balaban).

lente de cîțiva ani. Vindecarea se realizează, de obicei, cu apariția de deformații moderate, uneori cu scurtarea osoasă segmentară.

Întrucît, așa cum s-a arătat, leziunile osoase tuberculoase devin aparente radiologic după un interval de timp lung (uneori 6—12 luni), descoperirea leziunilor de primoinfecție tuberculoasă (în special, prin radiografie pulmonară, tomografie, eventual bronhoscopie) păstrează o importanță capitală pentru diagnostic.

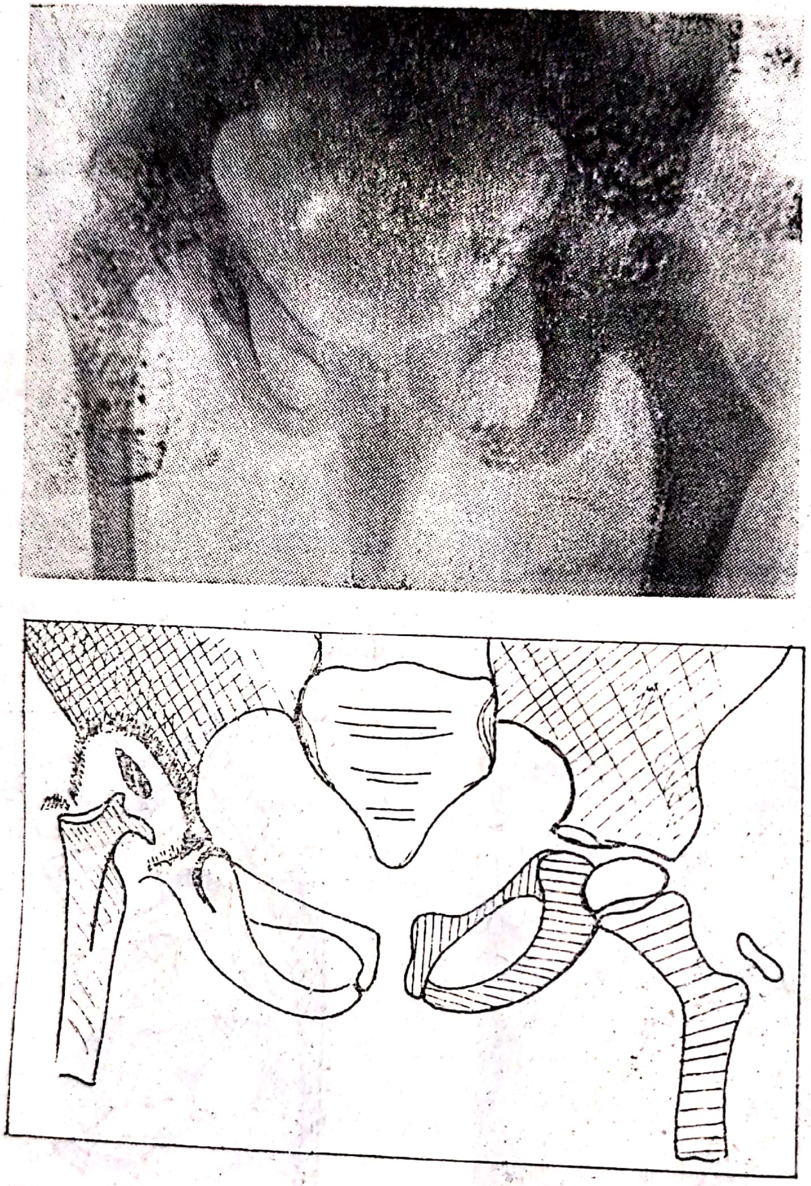


Fig. 12.85. — Tuberculoză coxofemurală dreaptă. Distrugerea cavității cotiloide a capului și colului femural în dreapta (colecția I. N. Balaban).

Intradermoreacția cu PPD este pozitivă în aproape toate cazurile de tuberculoză osteoarticulară. Hiperergia tuberculinică constituie, în aceste localizări, un criteriu obligatoriu al diagnosticului, exceptînd cazurile confirmate bacteriologic.

Confirmarea bacteriologică se face prin prelevări multiple (L.C.R., scaun, lichid gastric, urină), recurgînd de asemenea în cazuri particulare la biopsia ganglionilor regionali, biopsia sinovială și prelevări bioptice intraoperatorii. Din aceste produse, se fac frotiuri colorate cu Ziehl-Neelsen, culturi pe mediu Löwenstein, inoculări la cobai și examen histopatologic (fragmentele prelevate prin biopsie).

Leucograma indică o ușoară limfocitoză, cu număr de leucocite normal. În stadiile evolutive ale bolii, V.S.H. este constant crescută.

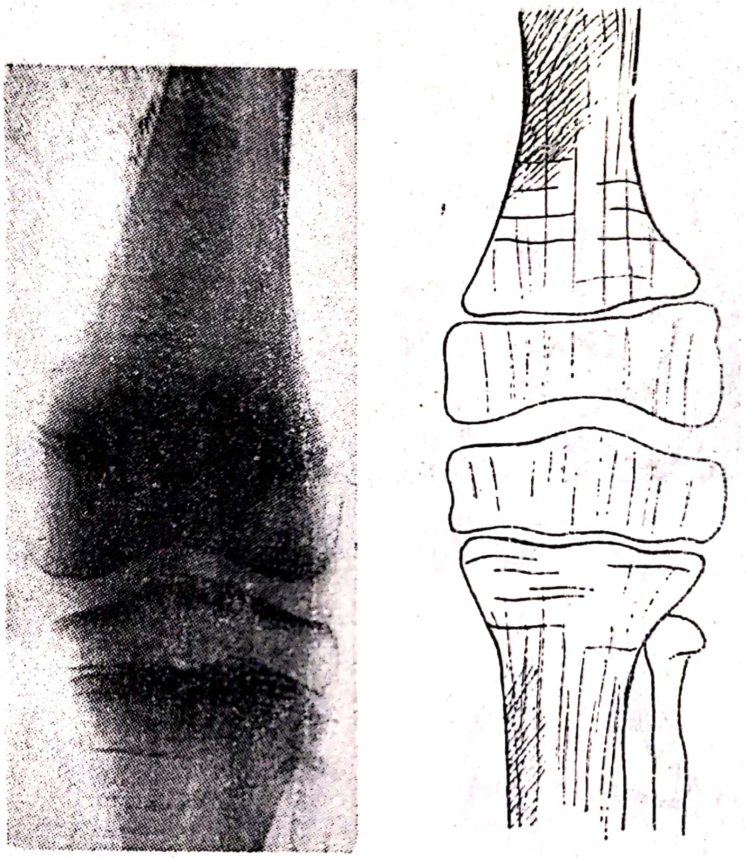


Fig. 12.86. — Artrită tuberculoasă a genunchiului stîng: Faza inițială. Demineralizare a metafizei și nucleilor osoși ai genunchiului stîng (colecția I. N. Balaban).

Tratament. În tuberculoza osteoarticulară, tratamentul este *medico-chirurgical.* Obiectivele sînt : sterilizarea focarului tuberculos, recuperarea funcțională și reinserția socioprofesională.

Tratamentul tuberculostatic se aplică strict supravegheate (T.S.S.) pe durata internării și în ambulator. Durata totală a chimioterapiei antituberculoase este de 9—12 luni, în primele 1—2 luni în administrare zilnică, apoi în regim bisăptămînal (2/7).

Scheme terapeutice :

— *Izoniazidă* + *rifampicină* + *etambutol*, timp de 3 luni, apoi *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol* încă 6—9 luni.

— *Izoniazidă* + *streptomicină* + *etambutol*, timp de 3 luni, apoi *izoniazidă* + *streptomicină* sau *izoniazidă* + *etambutol*, încă 6—9 luni.

— *Izoniazidă* + *rifampicină* + *streptomicină* + *pirazinamidă*, timp de 3 luni, apoi *izoniazidă* + *streptomicină* + *pirazinamidă*, timp monară, cu precizarea că etambutolul este contraindicat în tuberculoza oculară, iar streptomicina, kanamicina și cicloserina sînt contraindicate în insuficiența renală.

Tratamentul chirurgical vizează abordul direct și excizia în totalitate a focarului tuberculos osos sau osteoarticular. Momentul operator optim se fixează la 2—6 săptămîni, după precizarea diagnosticului, ținînd seama de starea generală, vîrstă, alte boli sau tare asociate.

Imobilizarea (în aparat gipsat, pat tare, extensie continuă) este recomandată pe toată durata evoluției preoperatorii și postoperatorii, pînă la consolidarea osteosintezei și încetarea fenomenelor inflamatorii. Deoarece în timpul intervenției chirurgicale cresc riscurile de diseminare a bK (în același timp, însă, crește și concentrația tuberculostaticelor în focarul tuberculos, ca urmare a hiperemiei), se recomandă ca tratamentul să fie administrat zilnic (regim 7/7), în perioada preoperatorie, intraoperator și scurt timp și postoperator.

Tipul intervențiilor chirurgicale necesare este foarte variat, în funcție de situație, de la simple sinovectomii și necrectomii, pînă la abordul de focar al articulațiilor mari, cu artroplastie, chiar pe focare evolutive. Rezecțiile artrodeze sînt rar folosite în prezent și numai în cazuri bine justificate, recurgîndu-se din ce în ce mai mult la intervenții, care să permită o recuperare funcțională cît mai bună, de tipul artroplastiilor.

12.3.7. TUBERCULOZA GANGLIONILOR SUPERFICIALI

Limfadenitele tuberculoase superficiale constituiau în trecut cea mai frecventă complicație metastatică a primoinfecției la copil, fiind întîlnite în cazuri mai rare și la adult. În prezent, aceste forme au devenit rare. De cele mai multe ori, apar precoce după primoinfecție, de obicei în primele 6 luni, fiind realizate pe cale hematogenă.

Localizările cele mai frecvente sînt, în ordine: cervicale, axilare, inghinale. Natura metastatică a însămînțării cu bK este ușor de susținut cînd localizările sînt bilaterale, așa cum se întîmplă de altfel frecvent. Aproape constant, este afectat un grup ganglionar și nu un ganglion izolat. În localizările inghinale și mult mai rar în cele cervicale, adenita poate reprezenta uneori (în general rar) componenta unui complex primar tuberculos extrapulmonar, cu poartă de intrare în teritoriul de drenaj limfatic. Spre deosebire de ceea ce s-a crezut inițial, adenitele cervicale tuberculoase sînt în prezent numai în foarte rare cazuri componente ale unui complex primar, cu poartă de intrare amigdaliană.

Anatomopatologic, se constată inițial hiperplazie limfoidă și constituirea de leziuni specifice de tip folicular. Necroza de cazeificare ulterioară constituie modalitatea evolutivă cea mai frecventă. Ganglionii devin aderenți între ei, aderenți la tegumente, sînt transformați într-o masă cazeoasă confluentă, care fistulizează frecvent la tegumente, leziunile vindecîndu-se lent, prin calcificare, vizibilă radiologic.

Clinic, în stadiile inițiale, adenopatia este de volum redus, însă fermă (semn constant) și evoluează aparent izolat (în absența unor semne generale). În evoluție, grupul ganglionar afectat devine aderent la tegumente. În toate stadiile de evoluție, adenita rămîne indoloră.

Examenul radiologic, în cele mai multe cazuri, evidențiază semnele complexului primar pulmonar.

Intradermoreacția la PPD este pozitivă.

Confirmarea diagnosticului se face prin *biopsie ganglionară*. Aceasta rămîne singurul argument de diagnostic în complexele primare extrapulmonare, cu adenopatie periferică (în care imaginea pulmonară este normală).

Diagnosticul diferențial se face cu : adenitele cu germeni piogeni, coccidioidomicoza, histoplasmoza, actinomicoza, mononucleoza infecțioasă, bruceloza, boala ghearelor de pisică, sarcoidoza, leucemiile, boala Hodgkin, limfoamele maligne non-hodgkiniene ș.a.

În stadiul actual de evoluție a endemiei tuberculoase, în multe zone geografice, *adenitele periferice determinate de micobaterii atipice* au devenit mai frecvente decît cele tuberculoase. Elementele principale de diferențiere între infecția tuberculoasă și infecția cu micobacterii atipice sînt : radiografia pulmonară, intradermoreacția la PPD, sediul topografic al adenopatiei, rezultatele însămînțărilor pe medii de cultură și răspunsul la chimioterapia antituberculoasă. În adenitele determinate de micobacterii atipice, deși sediul cel mai frecvent al adenopatiei este cervical (ca și în tuberculoză), sînt afectate mai des grupele ganglionare preauricular, subangulomandibular, submentonier (rar interesate în tuberculoză), coexistînd mai frecvent afectarea glandelor salivare. Imaginea radiografică pulmonară este în aceste cazuri normală, iar intradermoreacția la tuberculină este, de obicei, negativă. Răspunsul la tratamentul antituberculos este slab. Izolarea germenilor pe medii de cultură prin puncție-aspirație constituie argumentul ultim al diagnosticului. Examenul histopatologic al ganglionilor afectați este lipsit de valoare, leziunile fiind aparent identice în cele două situații.

În absența tratamentului, *evoluția* este lentă la fistulizare și drenaj cazeos cronic, vindecarea făcîndu-se prin constituirea de cicatrice întinse, retractile, inestetice („scrofuloză"). Ca atitudine terapeutică, se recomandă ca imediat după constatarea adenitei și în absența unor argumente ferme de tuberculoză să se instituie un tratament antibiotic uzual, adresat infecțiilor cu piogeni. Dacă după 1—2 săptămîni de tratament, evoluția rămîne neinfluențată, se decide oportunitatea biopsiei ganglionare, prelevînd 1—2 dintre ganglionii cel mai mult tumefiați. Materialul de biopsie va fi utilizat pentru examen histopatologic și culturi pe medii. Această atitudine de temporizare a chimioterapiei antituberculoase pînă la practicarea biopsiei, prezintă avantajul de a permite izolarea germenilor în cultură, șansa pozitivării mediilor de cultură scăzînd rapid după instituirea tratamentului. Dacă biopsia este practicată înaintea interesării tegumentelor supraiacente grupului ganglionar afectat și tratamentul antituberculos este instituit imediat, plaga de biopsie se vindecă relativ repede și fără constituirea unei cicatrice inestetice.

Tratament. Schemele chimioterapiei antituberculoase recomandate sînt cele prezentate la tuberculoza osteoarticulară (vezi *12.3.6.*). În cazul în care mobilitatea față de tegumente a grupului ganglionar afectat este păstrată, de cele mai multe ori, vindecarea poate fi obținută numai prin tratament chimioterapic, chiar dacă tumefacția ganglionară este importantă. Cînd grupul ganglionar este aderent la tegumente, este recomandabilă și excizia chirurgicală obținîndu-se astfel scurtarea duratei totale de evoluție și rezultate cosmetice comparativ mai bune.

12.3.8. TUBERCULOZA CU POARTĂ DE INTRARE BUCALĂ*

Debutul bolii este insidios și nespecific (stare subfebrilă, modificarea stării generale). Examenul clinic în acest stadiu este de obicei negativ sau constată *adenopatia subangulomandibulară*, moderată, indoloră, de aspect neinflamator, mai rar descoperirea afectului primar cu sediu bucal.

Intradermoreacția la PPD este de obicei intens pozitivă.

În *perioada de stare*, de cele mai multe ori tabloul clinic este dominat de adenopatia *subangulomandibulară* sau *submaxilară* voluminoasă, indoloră, parțial aderentă la planurile profunde, ca și la tegumente, care sînt întinse, însă fără fenomene inflamatorii locale. De obicei, coexistă un număr de alte adenopatii de volum mai redus, interesînd grupele ganglionare învecinate. Descoperirea unei adenopatii voluminoase trebuie în toate cazurile, să conducă la un examen atent al tegumentelor feței și cavității bucale. În aceste condiții, *șancrul de inoculare* poate fi descoperit în 25—50% din cazurile confirmate bacteriologic. Examenul cavității bucale trebuie să fie complet, incluzînd șanțul vestibular, regiunile gingivale, fața inferioară a limbii, planșeul bucal, vălul palatin, pilierii, amigdalele. Leziunea inițială are aspectul unei ulcerații atone și indolore sau se prezintă sub forma cîtorva granulații albicioase, înconjurate de un halou eritematos. Șancrul de inoculare bucal (deseori amigdalian, uneori adenoidian) are evoluția lentă spre vindecare (4—6 luni), lăsînd o cicatrice minimă, greu de recunoscut. Adenopatia satelită are tendința de a evolua autonom, crește progresiv de volum, uneori în puseuri, devine din ce în ce mai aderentă. Tegumentele supraiacente sînt subțiri, capătă în evoluție un aspect inflamator, avînd nuanță inițial roșie, apoi violacee. Curînd masa ganglionară devine fluctuentă și fistulizează spontan la tegumente, lăsînd să dreneze un puroi gros (cazeum), bogat în bacili Koch.

Fistula poate rămîne persistentă sau se poate închide după cîteva săptămîni, lăsînd o cicatrice neregulată. De obicei, apar noi adenopatii avînd origine în același grup ganglionar, evoluția acestora fiind identică precedentei. Cîteva astfel de puseuri ganglionare se pot succede pe durata cîtorva luni sau ani, starea generală fiind însă conservată.

---

* *Miliara faringiană Isambert* reprezintă o formă excepțional de rară, de diseminare miliară la nivel faringian, cu evoluție clinică acută (forma supra-acută = angina tuberculoasă Letulle). Apare de obicei la adultul tînăr (20—40 de ani), în condiții particulare de anergie sau după intervenții sîngerînde faringiene. Debutul este brusc cu febră (39—40°) și transpirații, la care se adaugă apoi disfagie, agravarea stării generale, tuse faringiană iritativă, refluxul lichidelor pe cale nazală. Local, se constată granulații cenușii, cît o gămălie de ac sau un bob de mei, diseminate în întregul faringe. În evoluție, acestea confluează în plăci de consistență cartonată și colorație cenușiu murdară, însoțindu-se de ulcerații punctiforme, rotunde, izolate.

Complicațiile posibile sînt legate de riscurile de diseminare tuberculoasă, cu apariția altor focare (osoase, articulare, viscerale).

Diagnosticul pozitiv sugerat de aspectul și evoluția clinică, trebuie confirmat bacteriologic. Din prelevările de la nivelul șancrului de inoculare sau din produsul extras prin puncție ganglionară se fac frotiuri, care se colorează cu Ziehl-Neelsen (examen direct), și se fac însămînțări pe medii de cultură și inoculare la animale.

Identificarea tipului uman sau bovin de bacil tuberculos și antibiograma lui sînt necesare pentru conducerea tratamentului.

Diagnosticul diferențial se face etiologic și a fost discutat la tuberculoza ganglionilor superficiali. Trebuie menționat că suprainfecția cu germeni banali a unei adenopatii tuberculoase care a fistulizat este frecventă (izolarea de germeni banali nu exclude etiologia tuberculoasă).

Tratamentul este medico-chirurgical, identic cu cel recomandat în tuberculoza extrapulmonară (vezi *12.3.6.*).

12.3.9. TUBERCULOZA URECHII MEDII ȘI A MASTOIDEI

Debutul bolii este de obicei inaparent (durerile și febra lipsesc), primul semn constînd în prezența drenajului otic cu aspect purulent, care apare în mod neașteptat.

Surditatea se instalează precoce și se constată în special la copilul mare (la sugar trece neobservată).

Examenul local evidențiază un timpan mat, îngroșat, cu vase dilatate și repere șterse. Tuberculii cazeoși se lichefiază curînd, determinînd una sau mai multe perforații ale membranei timpanice. Paralizia facială, ca și extensia labirintică a infecției tuberculoase, sînt mai frecvente, comparativ cu infecțiile cronice ale urechii medii. Leziunile distructive labirintice evoluează lent, pînă la pierderea funcțiilor specifice. Surditatea severă constituie o sechelă frecventă.

Tratamentul tuberculostatic este comun formelor de tuberculoză cu localizare extrapulmonară, la care se adaugă tratamentul local (de specialitate O.R.L.).

12.3.10. TUBERCULOZA OCHIULUI

Spre deosebire de adult, la care leziunile interesează preferențial tractul uveal, în tuberculoza oculară a copilului leziunile interesează de preferință conjunctiva și corneea. Tuberculoza ochiului se poate realiza și pe cale directă, dar în cele mai multe cazuri este hematogenă.

Principala manifestare clinică de debut este *conjunctivita unilaterală,* tradusă prin congestie și lăcrimare. La examenul direct, se constată uneori cîțiva noduli galben-cenușii, de mici dimensiuni, pe conjunctiva palpebrală, asemănători celor din trahom sau leptotricoză, care prin coalescență pot constitui în evoluție o mică ulcerație.

Manifestările generale lipsesc, diagnosticul în stadiile inițiale fiind în general dificil. Atenția este atrasă asupra etiologiei tuberculoase posibile abia ulterior, cînd apare *adenopatia preauriculară*, de aceeași parte cu conjunctivita, urmată de *adenopatie cervicală* și *submandibulară,* uneori și de cointeresarea glandei parotide și submaxilare. Leziunea conjunctivală dispare, chiar și în absența tratamentului în cîteva săptămîni, în timp ce afectarea ganglionară are evoluție lentă, durînd mai multe luni, chiar și sub tratament.

Diagnosticul, sugerat de aspectul și evoluția leziunilor oculare și ganglionare, este susținut de prezența hiperergiei tuberculinice (practic constantă) și demonstrat histopatologic (biopsie ganglionară) și bacteriologic (prelevările se fac de la nivelul leziunii conjunctivale, precum și prin puncție ganglionară aspirativă sau biopsie).

Conjunctivita flictenulară reprezintă o situație diferită, din mai multe puncte de vedere : poate să apară (dar nu exclusiv) în primoinfecția tuberculoasă ; are mecanism de producere diferit (hipersensibilitate) ; leziunile au aspect fin nodular situat la nivelul limbului sclerocornean și nu conțin bacili Koch (clinic, aspectul este similar : congestie conjunctivală, lăcrimare).

12.3.11. TUBERCULOZA CU POARTĂ DE INTRARE CUTANATĂ

Localizarea primară a unui șancru tuberculos la nivel cutanat este în general rară, interesînd în aceste cazuri de obicei regiunea plantară, rădăcina coapsei, fața, scalpul, labiile mari etc. S-au descris complexe primare cutanate prin utilizarea de seringi sau ace infectate (tuberculoza de seringă). Cele mai frecvente localizări interesează membrele inferioare, fiind urmate de localizările la nivelul feței.

Afectul primar cutanat are aspectul unei plăgi atone cu diametrul sub 1 cm, situat pe o bază indurată asemănătoare unui nodul vaccinal BCG intradermic în stadiul supurativ și însoțită de adenopatie satelită, uneori destul de voluminoasă și indoloră.

Evoluția spontană este comparabilă unei adenite tuberculoase cervicale, net scurtată însă sub tratament antituberculos.

Diagnosticul este sugerat de caracterul aton al plăgii cutanate, evoluția lentă, localizarea, adenopatia satelită și intradermoreacția la PPD pozitivă. Confirmarea se face prin examen bacteriologic și eventual histopatologic al ganglionilor prelevați bioptic.

Tratamentul tuberculostatic este același cu cel aplicat în tuberculoza osteoarticulară și ganglionară.

12.3.12. TUBERCULOZA TRACTULUI URINAR

Însămînțarea renală corticală cu bK are loc hematogen, în stadiile inițiale ale primoinfecției. Focarele tuberculoase renale realizate astfel rămîn latente timp de ani. Deși tuberculoza renală poate să apară la orice vîrstă, ea este mai frecvent întîlnită în adolescență și la adultul tînăr. Cînd focarul sau focarele renale devin active, prin necroza de cazeificare, se realizează traiecte fistuloase, care se deschid în bazinet.

Infecția tuberculoasă poate cuprinde ureterul, vezica, prostata, epididimul. Intervalul mediu de latență între primoinfecție și apariția bolii renale este de 4 ani.

Clinic, boala poate rămîne asimptomatică, putînd fi descoperită întîmplător, dacă se confirmă prezența bK în urină (culturi, inoculare). Izolarea bK în urină traduce în toate cazurile prezența bolii renale active, întrucît bK nu traversează în mod normal nefronul intact.

Diagnosticul, în cele mai multe cazuri, este sugerat de o piurie cu uroculturi nesemnificative pentru flora banală, cu albuminurie și hematurie microscopică sau macroscopică (ultima prin leziunile vezicale traduse în plus prin disurie și polakiurie) sau prezența (la băieți) a unei epididimite.

Urografia permite stabilirea extensiei leziunilor renale și ureterale. Primele modificări interesează de obicei calicele (superior sau inferior), unde se constată o eroziune parenchimatoasă. Imaginile cavitare pot fi prezente în stadiile ulterioare.

Cistoscopia și *pielografia retrogradă* pot fi necesare, în unele cazuri, și pot fi practicate fără risc de diseminare bacilară, dacă bolnavul se află sub *tratament tuberculostatic* (schema este comună formelor de tuberculoză extrapulmonară).

Cu tratament corect, *prognosticul* este favorabil, rezistența bK fiind rară. Recăderile sînt și ele rare. Vindecarea leziunilor ureterale conduce uneori la constituirea de stricturi, cu risc de hidronefroză. În astfel de cazuri, se practică dilatația ureterală prin sondaj, sub cistoscop, sau intervenția chirurgicală.

12.3.13. TUBERCULOZA TRACTULUI GENITAL

Însămînțarea tractului genital cu bK poate fi urmarea unei primoinfecții tuberculoase, dar mai frecvent se realizează fie prin diseminare hematogenă, fie prin extensia unui focar de vecinătate (de ex., peritonită tuberculoasă).

La băieți, tipul clinic cel mai frecvent de tuberculoză genitală este *epididimita.* Infecția, la copil, se realizează cel mai frecvent hematogen, spre deosebire de bărbatul adult, la care aceasta are loc aproape constant prin extensie de la o tuberculoză renală. Diagnosticul are ca punct de plecare descoperirea unei tumefacții nodulare localizate, de cele mai multe ori nedureroasă, în prezența unei hiperergii tuberculinice și a leziunilor tuberculoase de origine care să explice diseminarea. Confirmarea se face bacteriologic.

La fete, forma comună de boală este *salpingita tuberculoasă,* care la femeie se asociază de obicei cu endometrită, chiar dacă aceasta este discretă. În mod obișnuit, infecția se realizează hematogen. Uneori, salpingita este urmarea unei peritonite tuberculoase, însă mult mai frecvent succesiunea celor două localizări este inversă. Vîrsta de elecție este cuprinsă la copil între 12 ani și pînă în adolescență. Ca și în cazul altor complicații tuberculoase tardive, există o lungă perioadă de latență între momentul primoinfecției pulmonare, însoțită de diseminarea hematogenă, și apariția salpingitei. Reducerea infecția tuberculoasă poate cuprinde ureterul, vezica, prostata, epididimul. Intervalul mediu de latență între primoinfecție și apariția bolii renale este de 4 ani.

Clinic, boala poate rămîne asimptomatică, putînd fi descoperită întîmplător, dacă se confirmă prezența bK în urină (culturi, inoculare). Izolarea bK în urină traduce în toate cazurile prezența bolii renale active, întrucît bK nu traversează în mod normal nefronul intact.

Diagnosticul, în cele mai multe cazuri, este sugerat de o piurie cu uroculturi nesemnificative pentru flora banală, cu albuminurie și hematurie microscopică sau macroscopică (ultima prin leziunile vezicale traduse în plus prin disurie și polakiurie) sau prezența (la băieți) a unei epididimite.

Urografia permite stabilirea extensiei leziunilor renale și ureterale. Primele modificări interesează de obicei calicele (superior sau inferior), unde se constată o eroziune parenchimatoasă. Imaginile cavitare pot fi prezente în stadiile ulterioare.

Cistoscopia și *pielografia retrogradă* pot fi necesare, în unele cazuri, și pot fi practicate fără risc de diseminare bacilară, dacă bolnavul se află sub *tratament tuberculostatic* (schema este comună formelor de tuberculoză extrapulmonară).

Cu tratament corect, *prognosticul* este favorabil, rezistența bK fiind rară. Recăderile sînt și ele rare. Vindecarea leziunilor ureterale conduce uneori la constituirea de stricturi, cu risc de hidronefroză. În astfel de cazuri, se practică dilatația ureterală prin sondaj, sub cistoscop, sau intervenția chirurgicală.

12.3.13. TUBERCULOZA TRACTULUI GENITAL

Însămînțarea tractului genital cu bK poate fi urmarea unei primoinfecții tuberculoase, dar mai frecvent se realizează fie prin diseminare hematogenă, fie prin extensia unui focar de vecinătate (de ex., peritonită tuberculoasă).

La băieți, tipul clinic cel mai frecvent de tuberculoză genitală este *epididimita.* Infecția, la copil, se realizează cel mai frecvent hematogen, spre deosebire de bărbatul adult, la care aceasta are loc aproape constant prin extensie de la o tuberculoză renală. Diagnosticul are ca punct de plecare descoperirea unei tumefacții nodulare localizate, de cele mai multe ori nedureroasă, în prezența unei hiperergii tuberculinice și a leziunilor tuberculoase de origine care să explice diseminarea. Confirmarea se face bacteriologic.

La fete, forma comună de boală este *salpingita tuberculoasă,* care la femeie se asociază de obicei cu endometrită, chiar dacă aceasta este discretă. În mod obișnuit, infecția se realizează hematogen. Uneori, salpingita este urmarea unei peritonite tuberculoase, însă mult mai frecvent succesiunea celor două localizări este inversă. Vîrsta de elecție este cuprinsă la copil între 12 ani și pînă în adolescență. Ca și în cazul altor complicații tuberculoase tardive, există o lungă perioadă de latență între momentul primoinfecției pulmonare, însoțită de diseminarea hematogenă, și apariția salpingitei. Reducerea fluxului menstrual sau neregularitatea menstrelor pot constitui primele semne. Alteori, simptomatologia este pseudoapendiculară, făcînd necesară intervenţia. Dacă aspectul apendicelui este normal, inspecţia este necesară. Dacă primoinfecţia tuberculoasă pulmonară este necunoscută diagnosticul depinde de punerea în discuţie a etiologiei tuberculoase. Însămînţarea secreţiei vaginale şi a sîngelui menstrual pe medii de cultură sînt hotărîtoare pentru confirmarea diagnosticului. În situaţii particulare, se poate recurge la examenul histopatologic şi bacteriologic al materialului obţinut prin chiuretaj bioptic.

Tratamentul tuberculostatic este comun formelor de tuberculoză extrapulmonară (vezi *12.3.6.*). Atît salpingita, cît şi epididimita răspund rapid favorabil la tratament. Sterilitatea (la ambele sexe) constituie o sechelă frecventă.

12.4. CĂILE, MIJLOACELE ŞI NORMELE TEHNICE PRIVIND PREVENIREA ŞI COMBATEREA TUBERCULOZEI*

În acest cadru, se includ şi vor fi discutate următoarele aspecte :

— *Măsurile de depistare a tuberculozei* (depistarea biologică, depistarea radiofotografică, depistarea bacteriologică, ancheta epidemiologică).

— *Chimioterapia tuberculozei.*

— *Profilaxia tuberculozei* (lupta în focar, vaccinarea BCG, chimioprofilaxia tuberculozei).

— *Declararea, evidenţa şi dispensarizarea tuberculozei.*

12.4.1. MĂSURILE DE DEPISTARE A TUBERCULOZEI

Depistarea biologică a tuberculozei. Aceasta se face prin *intradermoreacţia la PPD.* Normele privind realizarea interpretarea şi indicaţiile testării sensibilităţii cutanate la tuberculină au fost prezentate (vezi *12.1.5.*).

Depistarea radiofotografică a tuberculozei. Pe întreg teritoriul ţării, aceasta se realizează pe baza unor planuri elaborate anual la nivelul Direcţiilor Sanitare.

Examenele radiofotografice organizate se vor efectua cu prioritate la grupele de populaţie cu risc crescut de îmbolnăvire prin tuberculoză şi anume :

— persoane aflate în grupa dispensarizată de supraveghere (foştii bolnavi stabilizaţi, contacţii din focare de tuberculoză, purtătorii de leziuni fibroase) ;

— foştii bolnavi de tuberculoză, aflaţi în prezent în fişierul pasiv ;

— suspecţii de la examene radiofotografice din ultimii 3 ani ;

— copiii cu intradermoreacţie pozitivă la tuberculină, conform următoarelor indicaţii : copiii 0—5 ani, la care reacţia tuberculinică are diametrul de 10—14 mm, cu induraţie mare (tip Palmer I—II, necroză sau flictene sau reacţii generale) sau reacţii mai mari sau egale cu 15 mm ; copiii şcolari şi tinerii, la care reacţia tuberculinică are diametrul de 10—19 mm, cu induraţie mare (tip Palmer I—II, necroză, flictene sau reacţii generale) sau reacţii peste 20 mm (controlul radiologic se va efectua prin radiografie la copiii 0—5 ani şi prin radiofotografie la elevi şi adolescenţi ;

---

* Buletinul Ministerului Sănătăţii nr. 2/1982.

— muncitorii din locuri de muncă predispuse la pneumoconioze ;

— muncitorii de pe şantierele de construcţii, cei cazaţi în dormitoare comune, navetişti, muncitori zilieri ;

— personalul din unităţile antituberculoase.

Cu excepţia copiilor alergici, care se controlează radiologic o singură dată, la toate celelalte categorii discutate anterior, controlul radiofotografic se face anual. Evidenţa acestor grupe de populaţie o are cabinetul de ftiziologie, iar mobilizarea persoanelor la control se face prin dispensarele medicale.

Vor fi, de asemenea, examinate radiofotografic anual grupele de populaţie cu caracter periclitant şi anume :

— cadrele didactice şi întregul personal din şcolile de toate gradele ;

— întreg personalul din colectivităţile de copii ;

— personalul din sectorul alimentar, sectorul zootehnic, din industria farmaceutică şi din serviciul instalaţiilor centrale de aprovizionare cu apă.

De mobilizarea şi controlul acestor categorii răspund conducătorii instituţiilor, medicii epidemiologi, ftiziologii şi medicii dispensarelor medicale teritoriale sau de întreprindere.

În şcoli sau în alte instituţii pentru copii, la acest control participă şi medicii pediatri.

Medicii de medicină generală şi de orice altă specialitate au obligaţia de a îndruma pentru examen radiofotografic bolnavii care prezintă manifestări sugerînd tuberculoza (tuse, expectoraţie, febră, astenie, transpiraţii nocturne, scădere în greutate), care durează de peste 4 săptămîni.

Examenele radiofotografice ocazionale se vor efectua la persoanele, aflate în anumite situaţii în care controlul radiofotografic este obligatoriu, după cum urmează : căsătorie, angajare, recrutare-încorporare, lăsare la vatră, trimitere în staţiuni balneare, lăuzie, internare ca însoţitor de copii în staţionare de pediatrie sau în case de copii, înfiere de copii, donare de sînge, examen pentru obţinerea permisului de conducere auto.

De menţionat că lăuzele sau însoţitoarele de copii în staţionare de pediatrie şi case de copii vor fi controlate radiologic pulmonar, numai în cazul în care prezintă simptomatologie evocatoare, cu antecedente tuberculoase sau dacă copilul respectiv este bolnav sau suspect de tuberculoză.

Pentru admiterea în licee, şcoli profesionale, de ucenici, şcoli postliceale, învăţămînt superior, este necesară o adeverinţă de sănătate eliberată pe baza examenelor de bilanţ a stării de sănătate a elevilor, efectuate în clasele VIII, anul II şi anul IV de liceu, în cadrul cărora se practică intradermoreacţia, iar celor suspecţi li se face examen radiofotografic (conform indicaţiilor anterioare). Pentru clasele a VIII-a şi anul IV, se pot folosi datele obţinute cu ocazia revaccinării BCG.

Rezultatul examenului radiofotografic ocazional se comunică persoanei examinate prin fişa radiofotografică, care are o valabilitate de 6 luni. Pentru persoanele care recrutează şi se încorporează în serviciul militar, examenele radiofotografice au o valabilitate de 3 luni.

Evaluarea eficientei depistărilor radiofotografice va urmări :

— Gradul de cuprindere a unor grupe de populaţie în acţiuni de depistare radiofotografice organizate.

Acest indicator se calculează astfel :

$$\frac{\text{Numărul populaţiei dintr-un teritoriu examinată în cadrul depistării organizate}}{\text{Numărul populaţiei programate pe teritoriul respectiv}} \times 100$$

Indicatorul trebuie să tindă către 100.

— Indicele de depistare radiofotografică (numărul de cazuri depistate la 1 000 persoane examinate), calculat după formula :

$$\frac{\text{Număr de cazuri noi şi readmise depistate}}{\text{Număr de persoane examinate}} \times 1000$$

— Proporţia filmelor neinterpretabile.

Aceasta se obţine prin examinarea unui număr de 300—400 de clişee din role diferite ; se stabileşte numărul filmelor neinterpretabile. Se aplică formula :

$$\frac{\text{Număr de filme neinterpretabile}}{\text{Număr de filme examinate}} \times 100$$

Acest indicator trebuie să tindă către 0 (zero).

Depistarea bacteriologică a tuberculozei. Controlul bacteriologic pentru bK constă în *examenul microscopic* şi *prin cultură* a 2—3 produse patologice, recoltate într-un interval de 1—3 zile. Se efectuează la orice persoană suspectă de tuberculoză (clinic sau radiologic). În cazul tuşitorilor suspecţi (tuse de peste 4 săptămîni), medicii de medicină generală, medicină internă etc., vor solicita investigarea bacteriologică, majorînd la nevoie numărul produselor examinate la 5—10.

Orice bolnav de tuberculoză trebuie supus unui control bacteriologic periodic la 2, 3, 6, 9, 12 luni de la începutul tratamentului, apoi trimestrial, pînă la trecerea în grupa a II-a sau continuu pentru cei rămaşi în grupa I (cronici).

Bolnavii din grupa a II-a sînt examinaţi bacteriologic semestrial, pînă la scoaterea din evidenţa activă.

Foştii bolnavi din grupa de supraveghere sînt examinaţi anual, iar foştii bolnavi din fişierul pasiv — la 2 ani.

Ancheta epidemiologică. Aceasta are ca obiective descoperirea, într-o proporţie cît mai mare, a surselor de contagiune existente în teritoriu, precum şi identificarea tuturor celor pe care aceste surse i-au îmbolnăvit sau le-au creat un risc de îmbolnăvire.

La orice caz nou sau readmis de tuberculoză, se efectuează o anchetă epidemiologică de filiație, numită *ancheta descendentă,* în scopul descoperirii tuturor celor pe care cazul respectiv i-a putut îmbolnăvi sau infecta, și o *anchetă ascendentă,* pentru a descoperi sursa care a provocat îmbolnăvirea (infectarea) cazului.

Ancheta se va declanșa în primele 3 zile de la descoperirea sau readmiterea unui caz de tuberculoză. Redactarea anchetei se face narativ, pe baza unui îndreptar tip.

La efectuarea anchetelor, contribuie următoarele compartimente :

— Dispensarul medical, pe teritoriul căruia locuiește bolnavul sau suspectul, stabilește arealul focarului, stabilește lista contacților, efectuează testul tuberculinic contacților din grupa de vîrstă 0—20 de ani și mobilizează pentru control la cabinetul de ftiziologie contacții și copiii cu reacții pozitive la tuberculină.

Aceleași sarcini revin altor dispensare medicale, în teritoriul cărora bolnavul își are locul de muncă sau a circulat pe perioade de contagiozitate, precum și dispensarelor de întreprindere, cabinetului școlar, punctului sanitar al creșei, căminului etc.

— Policlinicile, prin cabinetele de fitiziologie, vor face investigații de specialitate suspecților, ambulator sau prin internare, dacă este cazul.

— Laboratoarele de epidemiologie sprijină dispensarele medicale și cabinetele de ftiziologie, cînd cazul declanșator al anchetelor a circulat și în alte teritorii, solicitînd extinderea anchetei în teritoriile respective.

Ancheta epidemiologică la copil (0—14 ani) se înaintează medicului ftiziolog județean, care o verifică, solicitînd eventuale completări sau refaceri, după care o vizează și o înaintează Institutului de Ftiziologie în termen de 30 de zile de la înregistrarea cazului.

12.4.2. CHIMIOTERAPIA TUBERCULOZEI

Modalitățile de realizare a terapiei active antituberculoase și în speță a chimioterapiei cu tuberculostatice au fost detaliate în capitolele anterioare (vezi *12.2.2.5.1., 12.2.3.3., 12.2.4.3., 12.3.4.4.).*

Prin chimioterapie, se urmărește *lichidarea focarelor de infecție tuberculoasă,* aceasta constituind sarcina primordială a oricărei acțiuni antiepidemice și cea mai bună profilaxie a unor noi îmbolnăviri.

În practica de dispensar, se disting următoarele grupe de bolnavi (grupe de dispensar) :

— grupa I, cuprinzînd bolnavi activi evolutivi ;

— grupa a II-a, cuprinzînd bolnavi activi neevolutivi sau în supraveghere și persoane cu risc crescut ;

— grupa a III-a, cuprinzînd bolnavi cu tuberculoze extrapulmonare.

Prin noțiunea de *focar de tuberculoză,* se înțeleg bolnavii aparținînd grupelor I și a II-a, inclusiv persoanele din anturajul lor, care prezintă pericolul de a transmite bK virulenți la o persoană sănătoasă. În afara chimioterapiei cu tuberculostatice, care vizează suprimarea

La orice caz nou sau readmis de tuberculoză, se efectuează o anchetă epidemiologică de filiaţie, numită *ancheta descendentă*, în scopul descoperirii tuturor celor pe care cazul respectiv i-a putut îmbolnăvi sau infecta, şi o *anchetă ascendentă*, pentru a descoperi sursa care a provocat îmbolnăvirea (infectarea) cazului.

Ancheta se va declanşa în primele 3 zile de la descoperirea sau readmiterea unui caz de tuberculoză. Redactarea anchetei se face narativ, pe baza unui îndreptar tip.

La efectuarea anchetelor, contribuie următoarele compartimente :

— Dispensarul medical, pe teritoriul căruia locuieşte bolnavul sau suspectul, stabileşte arealul focarului, stabileşte lista contacţilor, efectuează testul tuberculinic contacţilor din grupa de vîrstă 0—20 de ani şi mobilizează pentru control la cabinetul de ftiziologie contacţii şi copiii cu reacţii pozitive la tuberculină.

Aceleaşi sarcini revin altor dispensare medicale, în teritoriul cărora bolnavul îşi are locul de muncă sau a circulat pe perioade de contagiozitate, precum şi dispensarelor de întreprindere, cabinetului şcolar, punctului sanitar al creşei, căminului etc.

— Policlinicile, prin cabinetele de fitiziologie, vor face investigaţii de specialitate suspecţilor, ambulator sau prin internare, dacă este cazul.

— Laboratoarele de epidemiologie sprijină dispensarele medicale şi cabinetele de ftiziologie, cînd cazul declanşator al anchetelor a circulat şi în alte teritorii, solicitînd extinderea anchetei în teritoriile respective.

Ancheta epidemiologică la copil (0—14 ani) se înaintează medicului ftiziolog judeţean, care o verifică, solicitînd eventuale completări sau refaceri, după care o vizează şi o înaintează Institutului de Ftiziologie în termen de 30 de zile de la înregistrarea cazului.

12.4.2. CHIMIOTERAPIA TUBERCULOZEI

Modalităţile de realizare a terapiei active antituberculoase şi în speţă a chimioterapiei cu tuberculostatice au fost detaliate în capitolele anterioare (vezi *12.2.2.5.1., 12.2.3.3., 12.2.4.3., 12.3.4.4.*).

Prin chimioterapie, se urmăreşte *lichidarea focarelor de infecţie tuberculoasă,* aceasta constituind sarcina primordială a oricărei acţiuni antiepidemice şi cea mai bună profilaxie a unor noi îmbolnăviri.

În practica de dispensar, se disting următoarele grupe de bolnavi (grupe de dispensar) :

— grupa I, cuprinzînd bolnavi activi evolutivi ;

— grupa a II-a, cuprinzînd bolnavi activi neevolutivi sau în supraveghere şi persoane cu risc crescut ;

— grupa a III-a, cuprinzînd bolnavi cu tuberculoze extrapulmonare.

Prin noţiunea de *focar de tuberculoză*, se înţeleg bolnavii aparţinînd grupelor I şi a II-a, inclusiv persoanele din anturajul lor, care prezintă pericolul de a transmite bK virulenţi la o persoană sănătoasă. În afara chimioterapiei cu tuberculostatice, care vizează suprimarea sursei de infecție, se impun un număr de măsuri suplimentare cunoscute ca *mijloace de luptă în focar.*

12.4.3. PROFILAXIA TUBERCULOZEI

12.4.3.1. LUPTA ÎN FOCARUL DE TUBERCULOZĂ

Ansamblul măsurilor menite să prevină transmiterea tuberculozei la persoane sănătoase, reprezintă lupta în focarul de tuberculoză, care constă dintr-o serie de măsuri și anume :

— *Izolarea imediată a bolnavului contagios* (spital, sanatoriu) se face pînă la negativarea bacilară (cel puțin la examenul microscopic, timp de 2 luni).

— *Ancheta epidemiologică* se face conform recomandărilor prezentate anterior (vezi *12.4.1.*).

— *Controlul contacților* se face prin *intradermoreacție cu 2 u. PPD* (IC_{65}), la copii și tineri (0—24 de ani), urmată de control radiologic, la cei cu reacții pozitive (vezi și *12.1.5.*) sau de revaccinarea BCG, la cei cu reacții de 0—9 mm. Examenul radiofotografic se face la contacții adulți, iar cei cu imagini suspecte sînt controlați și bacteriologic.

— *Chimioprofilaxia* se aplică la contacții din focare tuberculoase bK pozitive, conform unor recomandări prezentate mai departe (vezi *12.4.3.3.*).

— *Dispensarizarea contacților* (control periodic) se face pe toată durata, în care cazul index este menționat în evidență (fișierul A).

— *Dezinfecția sistematică* se efectuează după internarea bolnavului sau periodic, în cazul bolnavilor cronici izolați la domiciliu. Dezinfecția se face de către agentul dezinfector al dispensarului medical, asistenta de igienă, asistenta de ocrotire sau chiar de către familia bolnavului, sub supravegherea personalului sanitar.

— *Educația sanitară* a bolnavilor și a contacților va accentua modul de transmitere a tuberculozei, căile de prevenire și importanța regularității și corectitudinii tratamentului ambulator.

12.4.3.2. VACCINAREA BCG

12.4.3.2.1. DATE GENERALE

Vaccinarea BCG are ca scop să ofere protecție antituberculoasă organismelor încă neinfectate. Este rezervată deci exclusiv celor care nu reacționează la tuberculină și nu este eficace decît în măsura în care determină alergie postvaccinală, și anume din momentul instalării alergiei.

Vaccinarea BCG cuprinde în esență 3 timpi esențiali : selecția persoanelor care trebuie vaccinate, administrarea propriu-zisă a vaccinului și controlul alergiei postvaccinale prin supraveghere sistematică.

Selecția persoanelor care trebuie vaccinate BCG se face (excep-tînd vaccinarea sistematică necontrolată a nou-născuților) prin studiul sensibilității la tuberculină.

Dintre diferitele tipuri de reacție, *intradermoreacția Mantoux* este cea mai sigură.

Vaccinarea propriu-zisă se face diferit, în diferite ţări ale lumii, utilizînd vaccin *BCG lichid* sau *liofilizat*, pe căi diferite (scarificare intradermică, înţepătură multiplă, per orală).

Singura probă valabilă a eficacităţii vaccinării este ***verificarea virajului tuberculinic*** (la 2—3 luni după vaccinare). Statistic, reacţia la tuberculină după 3 luni de la vaccinare devine pozitivă în 95% dintre cei vaccinaţi. Alergia postvaccinală are tendinţa de a diminua cu trecerea anilor.

Calea intradermică asigură o alergie de lungă durată (după 5 ani, 90% dintre vaccinaţi au reacţii cutanate pozitive), spre deosebire de celelalte căi de vaccinare.

Intensitatea alergiei postvaccinale diminuă foarte lent, dar poate suferi variaţii importante, dependent de vîrsta primovaccinării, bolile infecţioase, tratamente anergizante, contact tuberculos ş.a. Din această cauză, este important de a controla preferabil anual prezenţa alergiei. Din acest punct de vedere, se pot separa 3 categorii de vaccinaţi :

— o categorie la care alergia se stinge progresiv şi dispare ; aceştia urmînd a fi revaccinaţi ;

— o categorie la care alergia medie sau intensă se menţine (aceştia par a fi definitiv protejaţi) ;

— o categorie mai restrînsă la care testarea cutanată sistematică poate decela o amplificare bruscă a alergiei. În astfel de cazuri, deşi infecţia bacilară virulentă nu este obligatorie, ea va fi însă sistematic evocată, iar suspecţilor li se vor face examene complete, inclusiv radiologic, urmînd a fi ulterior supravegheaţi atent.

Complicaţiile vaccinării BCG sînt incidente minime, de altfel foarte rare (cu condiţia ca cel vaccinat să nu fi fost anterior alergic), şi anume:

— Reacţiile generale apar în 3—5% din cazuri şi constau în apariţia după 20—40 de zile a unei uşoare stări de astenie şi subfebrilitate.

— Complicaţiile locale (după vaccinarea intradermică) constau din: prelungirea ulceraţiei vaccinale după 4 luni de la vaccinare, apariţia unor leziuni de mari dimensiuni (peste 10 mm) sau abcese subcutanate (eroare de tehnică vaccinală).

— Manifestările ganglionare postvaccinale, constînd dintr-o minimă tumefacţie, inaparentă, sînt obligatorii şi constituie un element al complexului primar vaccinal. Complicaţii se consideră adenitele voluminoase determinînd jenă, durere sau producînd chiar fistulizare.

Gradul de protecţie oferit de vaccinarea BCG. Studii mari întreprinse în numeroase ţări converg în a demonstra că reducerea morbidităţii tuberculoase după vaccinare este de aprox. 80%. În plus, rarele cazuri de tuberculoză la vaccinaţi sînt forme uşoare şi benigne. Frecvenţa formelor grave (miliare, meningite) la vaccinaţi este de aprox. 100 de ori mai mică decît la nevaccinaţi.

12.4.3.2.2. INDICAŢIILE ŞI NORMELE TEHNICE LEGALE PRIVIND VACCINAREA BCG ÎN ŢARA NOASTRĂ

Vaccinarea, ca şi revaccinarea BCG, se face pe *cale intradermică*. Se folosesc exclusiv fiole de vaccin BCG corect conservate, la adăpost de lumină, la temperatura de +4°C (frigider) şi numai în limitele de valabilitate înscrise pe fiolă.

Diluînd *vaccinul BCG uscat* (liofilizat, condiționat în vid), exact cu 2 ml din lichidul de suspensie (Sauton diluat), se obține o concentrație de *0,1 mg germeni pe 0,1 ml suspensie omogenizată*, care va fi apoi utilizată în cel mult 1 oră de la preparare.

Pentru vaccinare, se folosesc *seringi de 0,5 ml sau de 1 ml*, bine calibrate și *ace de injecție intradermică*.

Administrarea vaccinului se face *intradermic*, în *1/3 medie a brațului stîng*, pe fața postero-externă, după prealabila ștergere a tegumentelor cu alcool și după evaporarea acestuia. Se introduce, strict intradermic, lent *0,1 ml suspensie vaccinală*, obținîndu-se o papulă cu diametrul de 6—7 mm.

Reacția vaccinală se formează local, în decurs de 2—4 săptămîni, sub forma unui *nodul* cu baza ușor indurată și tegumentele supraiacente de culoare roșie-violacee. Reacția nodulară se poate ulcera, în special la cei revaccinați, formîndu-se o crustă de dimensiuni și de consistență variabilă, care se elimină în timp. Reacțiile vaccinale locale durează în mod obișnuit 2—3 luni, uneori mai mult. La locul vaccinării, rămîne o *cicatrice* violacee (ulterior albă sidefie), denivelată față de tegumentele din jur. Reacția vaccinală locală nu necesită aplicarea unui tratament local și prezența ei face dovada unei vaccinări reușite. Rareori, cînd vaccinarea s-a făcut din greșeală unui alergic, nu apare o reacție vaccinală tipică (apariție la 2—4 săptămîni și durată de 2—3 luni), ci o reacție precoce ulcerată (fenomen Koch la alergici).

Contraindicațiile vaccinării BCG :

— greutate sub 2 500 g la naștere ;
— boli febrile concomitente ;
— convalescență după boli infectocontagioase (1 lună) ;
— timp de 3—6 luni după o hepatită acută virală ;
— afecțiuni acute dermatologice.

Grupele de vîrstă la care se aplică vaccinarea BCG sînt cuprinse în calendarul de vaccinări stabilit de Ministerul Sănătății.

Primovaccinarea se efectuează la nou-născuți.

Revaccinările se efectuează la următoarele categorii (în funcție de rezultatul intradermoreacției) :

— copii între 5 și 10 luni (fără testare) ;
— copiii în vîrstă de 3 ani, numai în teritoriile cu endemie crescută ;
— elevii din clasa I (6—7 ani), clasa a VIII-a (13—14 ani) și anul IV al liceelor de orice profil (17—19 ani) ;
— studenții din învățămîntul superior și elevii din școlile postliceale la intrarea în anul I, dacă nu au fost testați și revaccinați în anul IV de liceu ;
— recruți;
— persoanele infectate (intradermoreacția de 0—9 mm), în vîrstă de 0—24 de ani din focarele noi de tuberculoză.

Primovaccinarea BCG la nou-născuți se face obligatoriu începînd din ziua a 4-a de viață în maternități sau în case de nașteri, la cei care nu prezintă contraindicații. Vaccinarea BCG a celor care, imediat la naștere, au avut contraindicații se face în primele 2 luni, în momentul încetării contraindicației, fără testare prealabilă tuberculinică.

Diluînd *vaccinul BCG uscat* (liofilizat, condiționat în vid), exact cu 2 ml din lichidul de suspensie (Sauton diluat), se obține o concentrație de *0,1 mg germeni pe 0,1 ml suspensie omogenizată,* care va fi apoi utilizată în cel mult 1 oră de la preparare.

Pentru vaccinare, se folosesc *seringi de 0,5 ml sau de 1 ml,* bine calibrate și *ace de injecție intradermică.*

Administrarea vaccinului se face *intradermic,* în *1/3 medie a brațului sting,* pe fața postero-externă, după prealabila ștergere a tegumentelor cu alcool și după evaporarea acestuia. Se introduce, strict intradermic, lent *0,1 ml suspensie vaccinală,* obținîndu-se o papulă cu diametrul de 6—7 mm.

Reacția vaccinală se formează local, în decurs de 2—4 săptămîni, sub forma unui *nodul* cu baza ușor indurată și tegumentele supraiacente de culoare roșie-violacee. Reacția nodulară se poate ulcera, în special la cei revaccinați, formîndu-se o crustă de dimensiuni și de consistență variabilă, care se elimină în timp. Reacțiile vaccinale locale durează în mod obișnuit 2—3 luni, uneori mai mult. La locul vaccinării, rămîne o *cicatrice* violacee (ulterior albă sidefie), denivelată față de tegumentele din jur. Reacția vaccinală locală nu necesită aplicarea unui tratament local și prezența ei face dovada unei vaccinări reușite. Rareori, cînd vaccinarea s-a făcut din greșeală unui alergic, nu apare o reacție vaccinală tipică (apariție la 2—4 săptămîni și durată de 2—3 luni), ci o reacție precoce ulcerată (fenomen Koch la alergici).

Contraindicațiile vaccinării BCG :

— greutate sub 2 500 g la naștere ;
— boli febrile concomitente ;
— convalescență după boli infectocontagioase (1 lună) ;
— timp de 3—6 luni după o hepatită acută virală ;
— afecțiuni acute dermatologice.

Grupele de vîrstă la care se aplică vaccinarea BCG sînt cuprinse în calendarul de vaccinări stabilit de Ministerul Sănătății.

Primovaccinarea se efectuează la nou-născuți.

Revaccinările se efectuează la următoarele categorii (în funcție de rezultatul intradermoreacției) :

— copii între 5 și 10 luni (fără testare) ;
— copiii în vîrstă de 3 ani, numai în teritoriile cu endemie crescută ;
— elevii din clasa I (6—7 ani), clasa a VIII-a (13—14 ani) și anul IV al liceelor de orice profil (17—19 ani) ;
— studenții din învățămîntul superior și elevii din școlile postliceale la intrarea în anul I, dacă nu au fost testați și revaccinați în anul IV de liceu ;
— recruți;
— persoanele infectate (intradermoreacția de 0—9 mm), în vîrstă de 0—24 de ani din focarele noi de tuberculoză.

Primovaccinarea BCG la nou-născuți se face obligatoriu începînd din ziua a 4-a de viață în maternități sau în case de nașteri, la cei care nu prezintă contraindicații. Vaccinarea BCG a celor care, imediat la naștere, au avut contraindicații se face în primele 2 luni, în momentul încetării contraindicației, fără testare prealabilă tuberculinică.

Revaccinarea BCG a sugarilor se face în jurul vîrstei de 6 luni (între 5 şi 10 luni), la cei cu IDR de control negative sau fără testarea tuberculinică prealabilă, la cei fără cicatrice primovaccinală sau cu cicatrice, care are diametrul sub 3 mm.

Revaccinarea BCG a preşcolarilor în vîrstă de 3 ani se efectuează după testare tuberculinică cu 2 u. PPD şi dacă reacţia este de 0—9 mm, revaccinarea se face în luna septembrie atît pentru cei care intră în colectivităţile de copii, cît şi pentru cei necuprinşi în colectivitate.

Revaccinarea elevilor se face în clasa I, în clasa a VIII-a şi în anul IV al liceelor teoretice şi de specialitate, precum şi la cei neşcolarizaţi de aceeaşi vîrstă, care prezintă o reacţie tuberculinică de 0—9 mm la testarea prevaccinală cu 2 u. PPD.

În acţiunea de *revaccinare* BCG mai sînt cuprinşi *studenţii şi elevii şcolilor postliceale*, la intrarea în anul I, precum şi *recruţii*, dacă nu prezintă cicatrice vaccinală şi au o reacţie tuberculinică de 0—9 mm.

În clasa I, revaccinarea BCG se face în perioada 15 septembrie-15 octombrie, iar testarea tuberculinică şi eventualul control radiologic al celor indicaţi (vezi *12.4.1.)* face parte din examenul de bilanţ al copiilor şi constituie trierea antituberculoasă la intrarea în şcoală.

În clasele a VIII-a şi în anul IV al liceelor, revaccinarea se face în perioada martie-mai, iar testarea tuberculinică şi controlul radiologic al celor indicaţi fac parte din examenul medical de bilanţ al elevilor, în baza rezultatelor eliberîndu-se adeverinţele medicale pentru înscrierea în liceu, respectiv în şcoli postliceale şi în învăţămîntul superior.

Revaccinările BCG constituie sarcina dispensarelor medicale şi se efectuează de către personalul sanitar al acestora, nominalizat şi instituit în acest scop. Vaccinările se consemnează în registrul unic de vaccinări de la nivelul dispensarelor medicale şi în registrul de vaccinări din şcoli. De asemenea, vaccinarea BCG se consemnează în fişa medicală personală a copiilor, ca şi prezenţa şi diametrul în mm al cicatricei vaccinale.

Copiii şi adolescentii vor fi vaccinaţi, indiferent de vîrstă, în cazul în care devin contacţi în focare noi de tuberculoză, iar cu ocazia anchetei epidemiologice se constată că nu au fost încă infectaţi (reacţie tuberculinică între 0 şi 9 mm).

Verificarea cuprinderii în acţiunea de vaccinare, ca şi *eficienţa vaccinării BCG*, se face prin acţiuni de evaluare pe loturi semnificative, la nivel judeţean. Se vor aprecia, în aceste acţiuni, prezenţa şi dimensiunile cicatricei vaccinale şi va fi testată alergia tuberculinică postvaccinală. La vîrsta de 1 an, toţi copiii trebuie să prezinte cicatrice vaccinală, cu diametrul de cel puţin 3 mm.

Pentru *evaluarea vaccinării BCG*, se va urmări :

— *Gradul de cuprindere a nou-născuţilor* (exprimat în procente). Acest indicator se calculează în maternităţi şi case de naşteri după formula :

$$\frac{\text{Nr. de copii nou-născuţi vaccinati BCG} \times 100}{\text{Nr. total de nou-născuţi}}$$

Acest indicator trebuie să tindă spre 100%.

În cazul evaluării cuprinderii grupelor de vîrstă prevăzute a fi vaccinate, calculul se face raportîndu-se la numărul de copii din grupa de vîrstă respectivă.

— *Prezența și diametrul mediu al cicatricei vaccinale.* Se examinează un eșantion de copii vaccinați cu 6—12 luni înainte și se calculează procentul copiilor cu cicatrice, după formula :

$$\frac{\text{Nr. de copii cu cicatrice (egal sau peste 3 mm)} \times 100}{\text{Nr. total de copii examinați}}$$

Diametrul mediu al cicatricei se calculează măsurînd diametrul transversal (în mm) al întregului eșantion. Copiii fără cicatrice se includ în calcul cu valoarea 0 (zero).

O vîrstă importantă pentru evaluare este vîrsta de 1 an. La această vîrstă, aproape totalitatea copiilor trebuie să prezinte cicatrice de peste 3 mm.

— *Diametrul mediu al reacției alergice postvaccinale.* Se alege un eșantion de copii vaccinați cu 6—12 luni înainte, se efectuează IDR cu 2 u. PPD și după 72 de ore se măsoară diametrul transversal al indurației și se calculează valoarea medie. Copiii fără indurație se includ în calcul cu valoarea 0 (zero).

12.4.3.3. CHIMIOPROFILAXIA

Chimioprofilaxia se aplică la grupele de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire prin tuberculoză. Ca metodă, a fost introdusă în uzul clinic din anul 1956 și eficiența ei a putut fi pe deplin probată în cadrul studiilor clinice și experimentale, realizînd o protecție netă a îmbolnăvirilor față de loturile martor.

Indicațiile majore ale chimioprofilaxiei sînt :

— *Copiii și tinerii* (0—24 ani), *contacți cu bolnavi de tuberculoză bK-pozitivi.*

— *Copiii și tinerii contacți neinfectați.* La aceștia, se aplică vaccinarea BCG și chimioprofilaxia ciclică (4 luni, cu 3 luni pauză), pe perioada contactului cu bolnavul eliminator de bK. După izolarea de bolnavul contagios sau negativarea sputei acestuia, se aplică încă un ciclu.

— *Copiii și tinerii contacți infectați.* La aceștia se aplică chimioprofilaxia timp de 6 luni. În această perioadă, bolnavul este izolat sau negativat bacteriologic.

— *Primoinfecțiile nemanifeste* (complex primar ocult). La aceștia, chimioprofilaxia se face cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de 6 luni. Cînd există condiții speciale (focar intens infecțios, boli anergizante, malnutriție, copii în vîrstă de 0—1 an), se pot asocia 2 tuberculostatice, din care unul trebuie să fie izoniazida.

— *Persoanele purtătoare de leziuni minime, leziuni reziduale* (sechele, foști bolnavi din grupa dispensarizată pasiv sau supraveghere), fac chimioprofilaxie *în condițiile următoare :* leziuni minime recente incomplet fibrozate ; foști bolnavi cu leziuni reziduale importante (zo-

În cazul evaluării cuprinderii grupelor de vîrstă prevăzute a fi vaccinate, calculul se face raportîndu-se la numărul de copii din grupa de vîrstă respectivă.

— *Prezența și diametrul mediu al cicatricei vaccinale.* Se examinează un eșantion de copii vaccinați cu 6—12 luni înainte și se calculează procentul copiilor cu cicatrice, după formula :

$$\frac{\text{Nr. de copii cu cicatrice (egal sau peste 3 mm)} \times 100}{\text{Nr. total de copii examinați}}$$

Diametrul mediu al cicatricei se calculează măsurînd diametrul transversal (în mm) al întregului eșantion. Copiii fără cicatrice se includ în calcul cu valoarea 0 (zero).

O vîrstă importantă pentru evaluare este vîrsta de 1 an. La această vîrstă, aproape totalitatea copiilor trebuie să prezinte cicatrice de peste ~~3 mm~~.

— *Diametrul mediu al reacției alergice postvaccinale.* Se alege un eșantion de copii vaccinați cu 6—12 luni înainte, se efectuează IDR cu 2 u. PPD și după 72 de ore se măsoară diametrul transversal al indurației și se calculează valoarea medie. Copiii fără indurație se includ în calcul cu valoarea 0 (zero).

12.4.3.3. CHIMIOPROFILAXIA

Chimioprofilaxia se aplică la grupele de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire prin tuberculoză. Ca metodă, a fost introdusă în uzul clinic din anul 1956 și eficiența ei a putut fi pe deplin probată în cadrul studiilor clinice și experimentale, realizînd o protecție netă a îmbolnăvirilor față de loturile martor.

Indicațiile majore ale chimioprofilaxiei sînt :

— *Copiii și tinerii* (0—24 ani), *contacți cu bolnavi de tuberculoză bK-pozitivi.*

— *Copiii și tinerii contacți neinfectați.* La aceștia, se aplică vaccinarea BCG și chimioprofilaxia ciclică (4 luni, cu 3 luni pauză), pe perioada contactului cu bolnavul eliminator de bK. După izolarea bolnavul contagios sau negativarea sputei acestuia, se aplică încă un ciclu.

— *Copiii și tinerii contacți infectați.* La aceștia se aplică chimioprofilaxia timp de 6 luni. În această perioadă, bolnavul este izolat sau negativat bacteriologic.

— *Primoinfecțiile nemanifeste* (complex primar ocult). La aceștia, chimioprofilaxia se face cu *izoniazidă* (20 mg/kilocorp), în regim 2/7, timp de 6 luni. Cînd există condiții speciale (focar intens infecțios, boli anergizante, malnutriție, copii în vîrstă de 0—1 an), se pot asocia 2 tuberculostatice. din care unul trebuie să fie izoniazida.

— *Persoanele purtătoare de leziuni minime, leziuni reziduale* (sechele, foști bolnavi din grupa dispensarizată pasiv sau supraveghere), fac chimioprofilaxie *în condițiile următoare* : leziuni minime recente incomplet fibrozate ; foști bolnavi cu leziuni reziduale importante (zonale, lobare, fibrotorax) sau insuficient tratate în perioada activă a bolii; pleurezii netratate în perioada acută sau de etiologie nedeterminată.

La aceste categorii, chimioprofilaxia se aplică *minimum 6 luni* (6—9 luni).

Chimioprofilaxia este recomandată în special la copii și tineri, utilizînd *izoniazida* (20 mg/kilocorp, la copii; 15 mg/kilocorp, la tineri), aplicată strict supravegheat și intermitent, în regim 2/7.

În cazul copiilor mici (0—3 ani), cu viraj tuberculinic, copii și tineri cu viraj tuberculinic cu simptomatologie fără modificări radiologice pulmonare, la foști bolnavi de tuberculoză, se aplică chimioprofilaxie asociată, și anume *2 tuberculostatice*, din care unul este izoniazidă, timp de 3 luni, urmată numai de izoniazidă, încă 3 luni. Alegerea celui de-al doilea tuberculostatic se face după situația epidemiologică și toleranța pacientului. Asocierea de tuberculostatice în chimioprofilaxie poate fi aplicată și la alte categorii, la indicația ftiziologului, numai cu avizul colectivului județean de ftiziologi, în cazuri bine justificate.

Responsabilitatea acțiunii de chimioprofilaxie revine cabinetelor de ftiziologie teritoriale și dispensarelor medicale, în raza cărora domiciliază persoanele care au indicație.

Responsabilitatea tehnică de instruire, îndrumare și control în teren revine cabinetului de ftiziologie teritorială.

Evidența chimioprofilaxiei se ține pe fișă T.S.S., la unitatea care o aplică și, în final, la cabinetul de ftiziologie teritorial.

12.4.4. DECLARAREA, EVIDENȚA ȘI DISPENSARIZAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este o *boală transmisibilă*, cu *declarare obligatorie* (nominală, pe fișă), *internare obligatorie* (anumite forme) și *tratament obligatoriu*.

Orice unitate sanitară, care depistează un suspect sau un bolnav de tuberculoză activă, indiferent de localizare, are obligația de a înștiința în 24 de ore cabinetul de ftiziologie, în teritoriul căruia persoana respectivă își are domiciliul stabil (sau este cu domiciliul flotant, dar este angajat într-o unitate socialistă), în scopul luării în evidență și a aplicării măsurilor profilactice în focar.

Anunțarea se face prin bilet de trimitere.

Prin *suspect de tuberculoză* se înțelege orice persoană, care prezintă manifestări la nivelul aparatului respirator sau la nivelul altor organe (meninge, peritoneu, oase, rinichi etc.), care sugerează etiologia tuberculoasă sau nu pot fi explicate prin altă etiologie; de asemenea, persoanele cu modificări radiologice pulmonare și copii prezentînd IDR pozitiv sau cu viraje tuberculinice.

Suspectul va fi, în mod obligatoriu, supus investigațiilor de specialitate, pînă la clarificarea situației: confirmarea sau infirmarea tuberculozei. În cazurile particulare neclare, dar cu mare probabilitate de etiologie tuberculoasă, cabinetul de ftiziologie va lua toate măsunale, lobare, fibrotorax) sau insuficient tratate în perioada activă a bolii; pleurezii netratate în perioada acută sau de etiologie nedeterminată.

La aceste categorii, chimioprofilaxia se aplică *minimum 6 luni* (6—9 luni).

Chimioprofilaxia este recomandată în special la copii și tineri, utilizînd *izoniazida* (20 mg/kilocorp, la copii; 15 mg/kilocorp, la tineri), aplicată strict supravegheat și intermitent, în regim 2/7.

În cazul copiilor mici (0—3 ani), cu viraj tuberculinic, copii și tineri cu viraj tuberculinic cu simptomatologie fără modificări radiologice pulmonare, la foști bolnavi de tuberculoză, se aplică chimioprofilaxie asociată, și anume *2 tuberculostatice*, din care unul este izoniazidă, timp de 3 luni, urmată numai de izoniazidă, încă 3 luni. Alegerea celui de-al doilea tuberculostatic se face după situația epidemiologică și toleranța pacientului. Asocierea de tuberculostatice în chimioprofilaxie poate fi aplicată și la alte categorii, la indicația ftiziologului, numai cu avizul colectivului județean de ftiziologi, în cazuri bine justificate.

Responsabilitatea acțiunii de chimioprofilaxie revine cabinetelor de ftiziologie teritoriale și dispensarelor medicale, în raza cărora domiciliază persoanele care au indicație.

Responsabilitatea tehnică de instruire, îndrumare și control în teren revine cabinetului de ftiziologie teritorială.

Evidența chimioprofilaxiei se ține pe fișă T.S.S., la unitatea care o aplică și, în final, la cabinetul de ftiziologie teritorial.

12.4.4. DECLARAREA, EVIDENȚA ȘI DISPENSARIZAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este o *boală transmisibilă*, cu *declarare obligatorie* (nominală, pe fișă), *internare obligatorie* (anumite forme) și *tratament obligatoriu*.

Orice unitate sanitară, care depistează un suspect sau un bolnav de tuberculoză activă, indiferent de localizare, are obligația de a înștiința în 24 de ore cabinetul de ftiziologie, în teritoriul căruia persoana respectivă își are domiciliul stabil (sau este cu domiciliul flotant, dar este angajat într-o unitate socialistă), în scopul luării în evidență și a aplicării măsurilor profilactice în focar.

Anunțarea se face prin bilet de trimitere.

Prin *suspect de tuberculoză* se înțelege orice persoană, care prezintă manifestări la nivelul aparatului respirator sau la nivelul altor organe (meninge, peritoneu, oase, rinichi etc.), care sugerează etiologia tuberculoasă sau nu pot fi explicate prin altă etiologie; de asemenea, persoanele cu modificări radiologice pulmonare și copii prezentînd IDR pozitiv sau cu viraje tuberculinice.

Suspectul va fi, în mod obligatoriu, supus investigațiilor de specialitate, pînă la clarificarea situației: confirmarea sau infirmarea tuberculozei. În cazurile particulare neclare, dar cu mare probabilitate de etiologie tuberculoasă, cabinetul de ftiziologie va lua toate măsurile pentru rezolvarea bolnavului (anchetă epidemiologică, investigații, internare etc.), pentru a grăbi elucidarea cazului într-o perioadă care să nu depășească 2 luni. În cazurile de suspiciune de tuberculoză, ancheta epidemiologică va fi declanșată fără a se aștepta rezultatul investigațiilor.

Se consideră *caz nou de tuberculoză* bolnavul, la care se confirmă diagnosticul de tuberculoză activă, indiferent de localizare și care nu a fost anterior înregistrat ca atare la un cabinet de ftiziologie.

Se consideră *caz readmis* bolnavul, care prezintă o formă de tuberculoză activă, indiferent de localizare, dar care a mai fost anterior înregistrat ca bolnav de tuberculoză și apoi scos din evidența activă (stabilizat sau vindecat). Bolnavii readmiși pot proveni fie din grupa de supraveghere, fie din fișierul pasiv.

Cazurile grave de tuberculoză la copii (meningită, granulie, pneumonie, bronhopneumonie cazeoasă), *complexul primar malign al sugarului* și *orice formă de tuberculoză la copil, soldată cu deces*, precum și *apariția a mai mult de două cazuri de tuberculoză într-o colectivitate de copii* se anunță telefonic la Centrul sanitaro-antiepidemic județean și la Institutul de ftiziologie (neanunțarea constituie contravenție și este sancționată prin lege).

Orice bolnav de *tuberculoză confirmată* este luat în evidență de către cabinetul de ftiziologie pe teritoriul căruia își are domiciliul stabil.

Bolnavii luați în evidență se înscriu în „Registrul pentru cazuri noi și readmise“, în care aceștia se înscriu în ordinea confirmării lor, precum se înscriu și bolnavii transferați de la alte cabinete de ftiziologie. Pentru fiecare caz nou de tuberculoză sau cazuri readmise, cabinetul de ftiziologie, împreună cu dispensarul medical teritorial, efectuează o anchetă epidemiologică.

Cabinetul de ftiziologie întocmește fișe de grupare și programare pentru fiecare bolnav nou, readmis sau transferat. Pentru fiecare contact din focar, se întocmește fișa de contact.

Pentru evidența tratamentului strict supravegheat al bolnavilor se întocmește *fișa de tratament strict supravegheat* (T.S.S.).

În cazul bolnavilor *internați*, unitatea cu paturi va comunica bilunar bolnavii nou-internați în perioada respectivă cabinetelor respective de ftiziologie.

Dispensarizarea privește nu numai bolnavii ca atare, ci și contacții și toate persoanele cu risc crescut de îmbolnăvire. Prin dispensarizare se înțelege ansamblul măsurilor profilactice, curative și antiepidemice, menite să asigure vindecarea și prevenirea recidivelor la persoanele bolnave, asanarea focarelor de tuberculoză și prevenirea îmbolnăvirilor sau reîmbolnăvirilor la persoanele din grupele de populație cu risc crescut.

Pentru dispensarizarea diferențiată a bolnavilor de tuberculoză și a contacților din focare, bolnavii se încadrează în grupe dispensariale diferite, în funcție de localizarea, gravitatea și evoluția bolii.

Principalul criteriu de grupare este cel bacteriologic.

A. *Fișierul activ :*

— *Grupa IA* cuprinde toți bolnavii noi sau readmiși în evidență cu tuberculoză activă a aparatului respirator. Bolnavii negativați, în cursul primului an de la luarea în evidență, care s-au menținut constant negativ timp de 1 an de la primul rezultat negativ la controalele bacteriologice repetate, conform instrucțiunilor, se trec în grupa a II-a.

— *Grupa IB* cuprinde toți bolnavii eliminatori de bK după mai mult de 1 an de la luarea în evidență. Bolnavii din grupa *IB* provin din grupa *IA* sau din grupa a *II-a*, dacă s-au (re)pozitivat.

Bolnavii din această grupă, care se negativează și se mențin negativi la controalele bacteriologice repetate conform instrucțiunilor, timp de 1 an, se trec în grupa a *II-a*.

Bolnavii, care prezintă imagine radiologică persistentă de cavernă, se trec în grupa a *II-a*, după 1 an și jumătate de la negativare.

— *Grupa a II-a* cuprinde bolnavii proveniți din grupele *IA* și *IB*, în condițiile arătate mai sus.

Bolnavii, care fiind în această grupă s-au menținut negativi timp de 1 an, se scot din evidența activă și se trec la grupa de supraveghere.

Bolnavii din această grupă care se (re)pozitivează se consideră recăderi și se trec în grupa *IB*.

— *Grupa a III-a* cuprinde toți bolnavii noi sau readmiși în evidență, cu tuberculoză activă extrarespiratorie (fosta grupă a *IV-a*).

Bolnavii care au 1 an de la stabilizarea procesului tuberculos, confirmat prin examene bacteriologice, radiologice, anatomopatologice și/sau biochimice, se scad din evidența activă și se trec la grupa de supraveghere.

B. *Fișierul grupei de supraveghere* cuprinde foștii bolnavi de tuberculoză a aparatului respirator sau localizat extrarespirator, scoși din evidența activă (din grupele a *II-a* și a *III-a*).

Foștii bolnavi care au un stagiu de 3 ani în această grupă și la examenele bacteriologice și radiologice confirmă vindecarea leziunilor tuberculoase, se trec la fișierul pasiv.

Foștii bolnavi din grupa de supraveghere, care fac o recidivă, se reiau în evidența activă în grupa *IA* (forme respiratorii) sau grupa a *III-a* (localizări extrarespiratorii).

C. *Fișierul pasiv* cuprinde bolnavi vindecați (scoși din grupa de supraveghere), pierduți din evidență sau decedați.

Foștii bolnavi vindecați, aflați în acest fișier, și care fac o recidivă, se reiau în evidența activă în grupa *IA* sau *III*, în funcție de localizare.

În funcție de gruparea de mai sus, *cabinetele de ftiziologie* vor proceda astfel :

— Bolnavii din grupa *IA* și *IB* vor fi internați pînă la negativarea sputei, cel puțin la examenul microscopic, timp de 2 luni consecutiv. După externare, ei vor continua tratamentul strict supravegheat ambulator, pe o durată totală de 9 sau 12 luni, după caz, conform schemelor standardizate de tratament. Acești bolnavi vor fi controlați radiologic și bacteriologic trimestrial și ori de cîte ori evoluția lor clinică o necesită. Contacţii adulţi cu bolnavii din grupa *IA* şi *IB* se vor controla iniţial şi apoi semestrial prin examen radiofotografic, iar la nevoie (imagini suspecte) şi bacteriologic. Copiii contacţi cu bolnavii eliminatori de bK în spută se controlează trimestrial şi ori de cîte ori prezintă simptome suspecte de tuberculoză, pe tot timpul cît bolnavul se menţine bacilifer. Copiii contacţi cu bolnavi bK negativi se controlează semestrial. Controlul se face prin testare tuberculinică, urmată (în funcţie de rezultat) de control radiologic, vaccinare BCG şi/sau chimioprofilaxie.

— Bolnavii din grupa a *II-a* sînt bolnavii negativaţi, cu tratamentul în general terminat. În unele cazuri, pot fi necesare tratamente de consolidare sau de prevenire a unei recăderi (boli asociate, condiţii grele de muncă etc.). Bolnavii din acest grup se controlează bacteriologic şi radiologic semestrial şi ori de cîte ori prezintă simptomatologie sugerînd o recădere. Contacţii adulţi cu bolnavii din grupa a *II-a* se controlează odată pe an, iar contacţii copii — semestrial.

— Grupa a *III-a* cuprinde bolnavii cu tuberculoză activă extrarespiratorie. Diagnosticul şi starea de evolutivitate se apreciază pe baza unor investigaţii aprofundate în unităţi specializate, dotate corespunzător din acest punct de vedere. Ritmul de control al bolnavilor va fi în funcţie de infecţiozitatea focarului. Bolnavii eliminatori de bK vor fi controlaţi trimestrial şi ori de cîte ori situaţia lor o cere. Contacţii vor fi controlaţi după aceleaşi criterii, ca şi contacţii cu bolnavii din grupa *IA*. Bolnavii neeliminatori de bK vor fi controlaţi în primul trimestru, iar ulterior semestrial. Contacţii cu aceşti bolnavi vor fi controlaţi anual.

— Foştii bolnavi din grupa de supraveghere, indiferent de localizare (negativi de minimum 2 ani) vor fi controlaţi anual. Contacţii lor se controlează de asemenea anual.

— Foştii bolnavi trecuţi în fişierul pasiv constituie totuşi o grupă de risc şi se controlează radiologic şi bacteriologic odată la 2 ani. Contacţii acestora nu se mai controlează.

— În afara foştilor bolnavi din grupa de supraveghere şi din fişierul pasiv, precum şi a contacţilor din focarele de tuberculoză, se consideră persoane cu risc crescut de îmbolnăvire şi următoarele grupe de populaţie ; persoanele purtătoare de sechele pulmonare, persoane cu leziuni minime pulmonare apicale, bolnavi cu silicoză confirmată, copii cu viraj tuberculinic (convertori) sau cu reacţii intense.

Aceste categorii se controlează odată pe an. Copiii cu viraj tuberculinic sau cu reacţii tuberculinice intense se controlează radiologic o singură dată, după citirea reacţiei tuberculinice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANASTASATU C. (sub red.) — Ftiziologie clinică, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975.
ANASTASATU C. — Tuberculoza pulmonară. În : Păun R. (sub red.). Tratat de medicină internă, vol. I, p. 364—428, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
BAROIS A. — Les méningites tuberculeuses, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 25, 9, p. 633.

GERBEAUX J. — Menifestations pneumoganglionnaire et bronchiques de la tuberculose. În : Gerbeaux J. (sub red.), Pathologie respiratoire de l'enfant, p. 325—347, Flammarion, Paris, 1975.

GRUBEA M. (sub red.) — Tuberculoza copilului, Ed. de stat pentru literatură științifică, București, 1953.

IVANOV GH., MANGIULEA V., TEODORESCU LIA, GHEORGHIU V. — Aspecte bronhoscopice actuale în tuberculoza pulmonară la copil; *Ftiziologia (Buc.)*, 1964, 3, 267.

KRUGMAN S., KATZ S. L. — Tuberculosis. În : Krugman S., Katz S. L. (sub red.), Infectious Diseases of Children, ed. a VII-a, C. V. Mosby Co., St. Louis — Toronto — Londra, 1981, p. 427.

LORBER J. — Tuberculosis. În : Forfar J. O., Arneil G. C. (sub red.), Textbook of Paediatrics, Churchill Livingstone, Edinburgh-Londra, 1973, p. 1 317.

LUPAȘCU I., STINGHE R. — Sechele gangliobronhopulmonare ale tuberculozei primare. În : Lupașcu I., Stinghe R., *Ftiziologia (Buc.)*, 1971, 20, 5, 471.

LUPAȘCU I., BUNGETZEANU M. — Aspecte clinice și terapeutice în tuberculoza infantilă, Ed. medicală, București, 1957.

LUPAȘCU I. — Infecția tuberculoasă la copil, Ed. medicală, București, 1960.

NASTA M. (sub red.) — Tuberculoza, vol. I și II, București, Ed. medicală, 1958.

NICOLAU I., BUCȘA V., GANE-GHIA RUXANDRA, OLARIU ANA — Tuberculoza infantilă, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962.

RUSESCU A., MAIORESCU M. — Tuberculoza copilului. În : Rusescu A. (sub red.)-Pediatria, vol. II, p. 428—518, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1965.

RUSESCU A., PRIȘCU R., POPESCU V., BALABAN I., GEORMĂNEANU M. — Diagnosticul tuberculozei pulmonare infantile. Raport prezentat la Consfătuirea interregională de ftiziopediatrie, Sinaia, 20—21.X.1961.

* * * — *Buletinul M. S.* nr. 2, 1982 : „Atribuțiile și sarcinile specifice ale unităților sanitare și ale personalului sanitar în prevenirea și combaterea tuberculozei. Norme tehnice privind prevenirea și combaterea tuberculozei".

13. SIFILISUL

Prof. dr. ALEXANDRU COLŢOIU, dr. DESPINA MATEESCU,
dr. SANDA POPESCU

13.1. DATE GENERALE

13.1.1. INTRODUCERE

În cadrul mare al bolilor contagioase, o categorie aparte o reprezintă cele a căror transmitere se face aproape în exclusivitate pe calea contactului sexual, cunoscute sub denumirea de „boli veneriene“, de care se ocupă disciplina de venerologie. Denumirea oficială internaţională (O.M.S.) a acestor boli este de *afecţiuni transmisibile pe cale sexuală.*

În grupul acestor boli, se încadrează, în primul rînd, *bolile venerice majore :* sifilisul, infecţia gonococică, şancrul moale, limfogranulomatoza benignă Nicolase-Favres etc. Infecţia sifilitică este o boală venerică de mare gravitate, pe plan social şi individual, care a constituit de-a lungul veacurilor unul dintre cele mai mari flagele şi calamităţi, care s-au abătut asupra omenirii.

Pe *plan social,* prin marea contagiozitate a manifestărilor primare şi secundare, sifilisul este susceptibil de mari răspîndiri în masă, iar prin posibilitatea de a fi transmis descendenţilor poate influenţa starea de sănătate a generaţiilor viitoare.

Pe *plan individual,* adevăratul pericol al sifilisului îl constituie urmările îndepărtate, şi anume sifilisul visceral tardiv, cu manifestările nervoase, cardiovasculare etc., care — datorită progreselor terapeutice — apar astăzi din ce în ce mai rar.

Istoric. Sifilisul şi-a făcut apariţia în jurul anului 3 000 î.e.n. în sudul Asiei, ajungînd în Europa în preajma anului 100 e.n. După epidemia mare de sifilis, care a survenit imediat după descoperirea Americii de către Columb (1493), concepţia clasică stabilea originea sifilisului în America, de unde molima ar fi fost adusă în Europa de marinarii marelui navigator, infectaţi de indigenii din Haiti, la care sifilisul ar fi existat deja cu manifestări clinice minore. În scurt timp, încă de la începutul secolului al XVI-lea, în condiţiile ignorării complete a etiologiei bolii, a mijloacelor de prevenire şi de combatere, boala se răspîndeşte în întreaga Europă, luînd o alură violentă şi explozivă, caracterizată clinic prin mari ulceraţii cutaneomucoase şi cu o mare mortalitate. Medicii timpului vorbesc de „ciuma veneriană“, relevînd astfel gravitatea bolii şi calea de transmitere sexuală.

Pînă spre jumătatea veacului trecut, sifilisul a fost confundat cu blenoragia şi cu şancrul moale. Spre sfîrşitul veacului al XIX-lea, marele sifiligraf francez Fournier descrie remarcabil evoluţia sifilisului în cele 3 perioade, separate de etape de latenţă, comparînd această boală cu o dramă cu acte şi antracte. El descrie nu numai manifestările cutaneomucoase, ci şi pe cele viscerale, relevînd natura sifilitică a tabesului şi a paraliziei generale progresive. În 1903, Mecinikov şi Roux iniţiază primele cercetări experimentale în sifilis. Un moment important îl reprezintă descoperirea agentului etiologic al sifilisului, *Treponema pallidum*, în 1905, de către Schaudin şi Hoffman. În 1906, Wasserman pune bazele serodiagnosticului în sifilis, punînd la punct reacţia Bordet-Wassermann. În 1910, Erlich introduce primele preparate arsenicale în terapia sifilisului. În 1943, Mahoney introduce penicilina, excelent treponemicid, care constituie şi azi baza actualei terapii antisifilitice.

Unele aspecte ale epidemiei actuale de sifilis. În ţara noastră, între cele două războaie mondiale, în lipsa unor măsuri eficiente de combatere a acestei boli, morbiditatea prin sifilis era foarte ridicată, ajungînd în 1934, de ex., la 48 707 de cazuri noi de sifilis.

După 1944, în urma măsurilor energice pentru combaterea şi prevenirea sifilisului, curba morbidităţii a început să scadă. Astfel, în 1950, s-a înregistrat o morbiditate de 62.4%0000 cazuri de sifilis recent.

În urma unor acţiuni foarte susţinute, s-a ajuns la o scădere progresivă şi foarte importantă, în perioada 1950—1962, în acest din urmă an înregistrîndu-se cel mai redus număr de îmbolnăviri prin sifilis recent (5,1%0000).

După 1960, în mai toate ţările lumii, sifilisul cunoaşte o recrudescenţă epidemiologică mondială. Astfel, numărul îmbolnăvirilor a crescut între 1960 şi 1970 de 8 ori în Portugalia (de la 20%0000 la 160%0000), de 3 ori în Polonia (de la 60%0000 la 180%0000), s-a dublat în Franţa etc.

Şi în ţara noastră, începînd din anul 1962, sifilisul a cunoscut o creştere lentă, dar permanentă, pînă în anul 1972, cînd sifilisul recent atinge morbiditatea de 27%0000. De atunci, s-au înregistrat scăderi an de an ale morbilităţii prin sifilis, ca să ajungă în 1982 la o morbiditate de 5%0000 cazuri de sifilis recent (1 300 cazuri).

Pare paradoxal că această exacerbare a sifilisului a apărut într-o perioadă de pace şi progres în multiple domenii în ştiinţă, cultură, sănătate publică etc. Aşa cum arată un raport al O.M.S., creşterea incidenţei bolilor venerice din ultima vreme este rezultatul evoluţiei demografice actuale.

Mobilitatea crescută a populaţiei prin urbanizare şi industrializare are un rol important. În Occident, în 1970, la 6 000 000 de locuitori imigranţi, incidenţa bolilor venerice era de 30 de ori mai crescută decît la restul populaţiei locale. Morbiditatea prin sifilis recent, în marile centre urbane, cu aglomeraţie şi mişcare rapidă de populaţie, în anii din urmă, este de 4—6 ori mai mare decît în mediul rural.

În ultima vreme, creşterea rapidă a populaţiei cu predominanţa tineretului şi creşterea longevităţii sexuale, între altele şi printr-o maturitate precoce, explică de ce sifilisul înregistrează valorile de morbiditate cele mai ridicate la vîrste tinere (20—25 de ani), cu o creştere a incidenţei şi la grupa de vîrstă de 15—19 ani.

Un rol important în creşterea morbidităţii prin sifilis îl au legăturile sexuale întîmplătoare, cu persoane necunoscute. Pe de altă parte, trebuie arătat că aproape 2/3 din bolnavii de sifilis sînt necăsătoriţi.

Alături de aceşti factori, un anumit rol în recrudescenţa epidemiei de sifilis l-a avut fără îndoială şi diminuarea atenţiei asupra pericolului venerian, relaxarea luptei antiveneriene, autoliniştirea, insuficienta instruire a personalului medico-sanitar în acest domeniu etc.

Aspecte clinice. Sifilisul este o boală infectocontagioasă venerică, endemică pe aproape întreg globul, care evoluează cronic, extrem de lent, dat fiind caracterul ondulatoriu al imunităţii pe care o induce.

Clinic, sifilisul îmbracă un mare polimorfism lezional, reprezentînd — după Fournier — „cel mai mare simulator“. Aspectele clinice foarte variate, în funcţie de etapa evolutivă a bolii, se datoresc instalării treptate a unei stări alergice faţă de *Treponema pallidum*, care infectează organismul.

Manifestările clinice ale sifilisului istoric, severe şi extensive, încetul cu încetul, au devenit mai puţin grave, ca rezultat al creşterii rezistenţei faţă de infecţie sau al scăderii virulenţei agentului patogen. Modificările tabloului clinic şi ale morbidităţii prin sifilis, s-au produs gradat şi spontan, în decurs de mai multe sute de ani.

În ultimele decenii, după introducerea tratamentului cu penicilină, s-au remarcat noi modificări în patomorfoza sifilisului. Astfel, marea eficienţă a penicilinoterapiei a transformat atît tabloul clinic evolutiv, cît şi morbiditatea prin sifilis. Au sporit cazurile cu manifestări mai discrete, cu simptomatologie mai atenuată şi formele evolutive atipice.

Modificările în clinica actuală a sifilisului, în ameliorarea caracterului evolutiv, sînt datorate şi progreselor profilactice, nivelului educaţiei sanitare etc. Şi utilizarea nedescriminată a antibioticelor s-ar putea să fi contribuit la apariţia frecventă a unor cazuri atipice de sifilis. În epoca noastră, se poate vorbi, pe de altă parte, şi de o creştere generală a rezistenţei naturale a populaţiei tinere faţă de boală, populaţie mai robustă şi mai viguroasă astăzi.

Totuşi, nu se poate afirma că sifilisul şi-a schimbat radical patomorfoza, deoarece manifestările clinice „clasice“ sînt obişnuit întîlnite, dar trebuie subliniat numai că, alături de acestea, clinicienii întîlnesc frecvent manifestări mai particulare, discrete.

Vechea împărţire a sifilisului în perioada primară, secundară şi terţiară, preconizată de Ricord, a fost în prezent părăsită. După definiţia elaborată de O.M.S., sifilisul este împărţit în 2 stadii : *sifilisul recent* (precoce) *infecţios* (în care intră : sifilisul primar seronegativ şi seropozitiv, sifilisul secundar şi sifilisul latent recent pînă la 2 ani, în care se mai pot vedea manifestări de secundarism şi ca atare este potențial infecțios) și *sifilisul tardiv neinfecțios* (aici intră sifilisul terțiar și sifilisul latent tardiv, care depășește 2 ani de la data infecției).

13.1.2. ETIOLOGIE

Treponema pallidum, agentul cauzal al sifilisului, a fost descoperit de F. Schaudin și E. Hoffman, în 1905.

Treponema pallidum face parte din ordinul *Spirochaetales,* germeni foarte răspîndiți în natură, în majoritatea lor saprofiți. Acest ordin are familia *Spirochaetaceae* (spirochete saprofite ale mediului extern) și familia *Treponemataceae,* cu 3 genuri : *Treponema, Borellia* și *Leptospira.*

Genul *Treponema* cuprinde : treponeme patogene pentru om, treponeme patogene pentru animale și treponeme saprofite ale omului.

Treponemele patogene (germeni anaerobi) nu se cultivă *in vitro,* pot supraviețui însă un timp în medii de întreținere.

Treponemele sînt patogene pentru animalele cu sînge cald, gazdele lor naturale fiind : omul, maimuța, iepurele etc.

Genul *Treponema* are 4 specii patogene principale pentru om și anume :

— *Treponema pallidum,* cea mai importantă specie, este agentul etiologic al sifilisului venerian.

— *T. bejel* este agentul etiologic al sifilisului endemic nevenerian al copilăriei, după unii identică cu *T. pallidum.* Exceptînd modalitatea contagiunii (condiții de promiscuitate) și raritatea afectului primar, manifestările clinice ale bejelului sînt asemănătoare cu ale sifilisului venerian.

— *T. pertenue* provoacă boala denumită pian (yaws, framboesia), în care contagiunea se face direct, dar muștele pot juca un rol de vector. Boala există numai la tropice. Clinic, se constată o primă leziune cutanață, urmată de leziuni multiple papilomatoase, zmeurii, ulcerative, care interesează tegumentul și mucoasele.

— *T. carateum* este agentul etiologic al bolii pinta, treponematoză neveneriană, mai blîndă, întîlnită în America Centrală și de Sud, caracterizată prin leziuni cutanate neulcerative, depigmentate, uneori cu atingeri cardiovasculare și nervoase, boală care determină imunitate încrucișată cu sifilisul.

Treponemele patogene nu pot fi diferențiate morfologic între ele, toate avînd o morfologie asemănătoare și nefiind cultivabile *in vitro.* Metodele de diagnostic și tratament sînt identice.

După unii autori, ar fi vorba de aceeași specie patogenă pentru om, *T. pallidum,* care ar produce boli diferite, în raport cu modalitățile deosebite de contagiune impuse de condițiile geoclimatice și sanitare.

Treponema cuniculi, patogen pentru iepure, la care produce spirochetoza spontană a iepurilor, cu leziuni ale mucoasei genitale, este foarte asemănătoare cu *T. pallidum* (probleme de diagnostic diferențial în sifilisul experimental al iepurelui).

Treponemele comensale de pe mucoasa genitală (*T. calligyrum, T. genitalis*) sînt nepatogene, dar pun probleme de diagnostic diferențial și determină seroreacții fals pozitive. Alte treponeme comensale nepatogene se găsesc pe mucoasa bucală normală.

Metode de examinare:

— *Microscopia în cîmp întunecat* sau *ultramicroscopia* este cel mai sigur și specific mijloc de a pune un diagnostic de certitudine în sifilis. Produsul de examinat, serozitatea din leziunile suspecte sau din ganglionii limfatici regionali, se obține înainte de orice tratament local sau general prin raclarea suprafeței leziunilor, după spălare prealabilă cu o soluție de ser fiziologic și uscare sau prin puncție. Se pregătește un preparat proaspăt între lamă și lamelă. La examenul de cîmp întunecat, se poate evidenția *T. pallidum,* de culoare albă, refrigerentă, spiralată, cu mișcări caracteristice.

Metoda este utilă pentru diagnostic în stadiile de lues primar, secundar, congenital precoce și în recidivele infecțioase. Metoda este specifică și permite precizarea precoce a diagnosticului, dar presupune un personal cu experiență și responsabilitate, pentru a evita posibilitatea unor erori sau confuzii cu treponemele saprofite și cu alte spirochete comensale (Borrelia).

Rezultatele negative din leziunile suspecte de lues primo-secundar nu exclud diagnosticul de sifilis; în această situație, examenul se repetă 3 zile consecutiv, iar dacă se menține negativ, bolnavul rămîne în supraveghere serologică timp de 4 luni. Înainte de a infirma diagnosticul de lues, se cercetează posibilitatea ca bolnavul să fi făcut un tratament local sau general cu antibiotice, care ar fi putut determina dispariția treponemei din leziuni, sau eventualitatea unor leziuni tardive, terțiare.

— *Metode de colorare și impregnare.* Schaudin și Hoffman au folosit inițial, pentru evidențierea *T. pallidum,* colorația Giemsa modificată, care colorează parazitul în roșu palid. Colorânții de anilină au o afinitate redusă pentru citoplasmă, fapt pentru care microorganismul este greu vizibil la microscop.

Tehnicile de impregnare cu ioni metalici (nitrat de Ag, Ag coloidal) evidențiază treponemele negre pe fond gălbui. Alte metode constau în colorarea fondului cu tuș de China (metoda Burri) sau cu roșu de Congo. Treponemele apar albe refringente, pe fond negru sau roșu. Metoda este simplă și rapidă, dar lipsită de finețe, nepermițînd diferențierea *T. pallidum* de alte treponeme. În prezent, a fost abandonată în favoarea ultramicroscopiei.

— *Microscopia cu contrast de fază* permite studiul treponemelor vii, mobile, și al structurii lor interne, fiind prin aceasta superioară ultramicroscopiei.

— *Metodele de imunofluorescență directă și indirectă* sînt utilizate atît pentru studiul morfologic al treponemei, cît și în scop diagnostic.

— *Microscopia electronică,* prin puterea ei de mărire extraordinară, permite un studiu amănunțit al organizării interne a *T. pallidum* cu rezerva artefactelor care pot surveni (fig. *13.1.*).

Morfologie și dinamică. *Mărime și formă.* Treponema pallidum are 6—20 µm lungime, o formă cilindrică, cu o grosime de 0,25 µm (0,09—0,3 µm).

Treponema pallidum (în elină : *trepo* ≡ răsucit ; *nemo* = fire) are un număr de 6—14 spire egale, regulate, dispuse perpendicular pe axul microorganismului. Forma helicoidală este permanentă și se menține și după moarte.

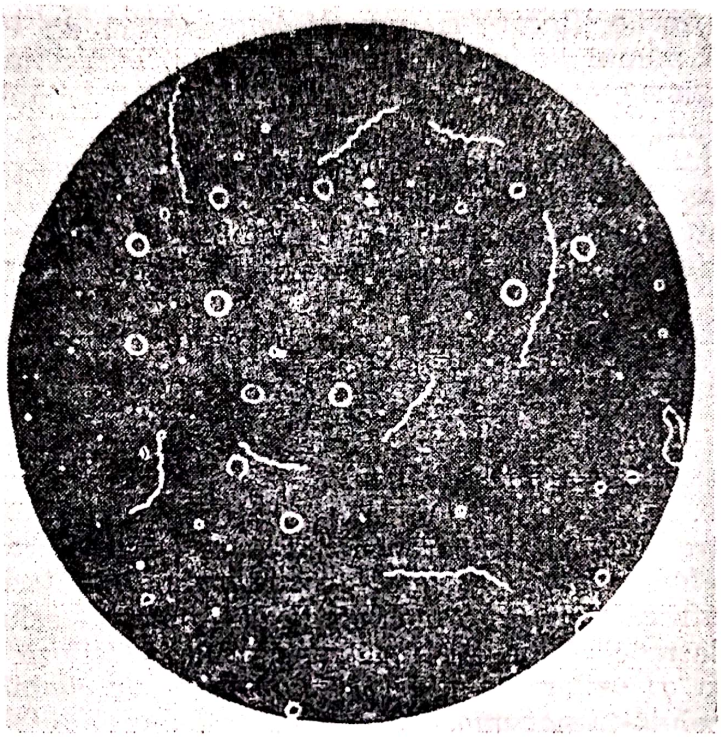


Fig. 13.1. — *Treponema pallidum*, aspect ultramicroscopic.

Ultrastructura. Studiile electronooptice asupra *T. pallidum* au evidențiat : un mănunchi fin de fibrile, format în jurul unui miez central mai gros, protoplasmul (nucleul, citoplasma, membrana citoplasmatică), filamentos, helicoidal ; o peliculă delicată, elastică, numită periplast sau periblast, care constituie capsula sau membrana externă a *T. pallidum* și care înconjură întregul organism.

Membrana externă are o grosime de 100—200 Å, este suplă, elastică și formată din lipide legate de poliozide, apoi proteine, constituind un adevărat mozaic antigenic, cu rol important în specificitatea imunologică. Membrana externă este foarte sensibilă la variațiile de presiune osmotică ale mediului extern.

Membrana internă sau peretele celular propriu-zis, cu o grosime de 80 Å, are structura biochimică constituită dintr-un glicopeptid (mureina), dispus în rețea. Coerența stabilă a moleculelor de mureină determină rezistența peretelui celular al treponemei, față de presiunea hidrostatică a conținutului celular.

În cursul multiplicării prin diviziune a *T. pallidum,* peretele celular și implicit mureina, care îi constituie scheletul-suport încearcă un proces complex de desfacere și apoi de resinteză. În acest moment biologic al diviziunii treponemelor, se exercită și acțiunea treponemicidă a penicilinei, punctul de impact al acestui antibiotic reprezentîndu-l deci membrana internă a germenului.

Aparatul locomotor este localizat între membrana externă și cea internă și este format din 2 fusuri fibrilare. Fiecare fascicul este constituit din 3 fibrile, fiecare cu un diametru mediu de 160 Å. Fasciculele se inseră numai la una din extremități și sînt răsucite în spirală pe toată lungimea corpului treponemei. Filamentele axiale sînt compuse din aminoacizi.

Citoplasma este în cantitate redusă, cu un aspect granular dat de ribozomii care îi conține. Nucleul este situat central, foarte alungit, neregulat și nu este separat prin nici o membrană de citoplasmă.

Mobilitate. Se descriu următoarele tipuri de mișcări ale *T. pallidum* :

— o mișcare de înșurubare, în burghiu, înainte și înapoi, care poate fi considerată ca mișcarea obișnuită, normală a treponemei ;

— o mișcare de rotație, în jurul axului longitudinal ;

— o mișcare de flexiune a întregului organism, la care se mai adaugă : mișcări de translație sau paralele și mișcări pendulare sau de lateralitate.

Localizare. Majoritatea treponemelor se găsesc extracelular, unde își păstrează toate caracteristicile lor structurale. În țesuturi, există și treponeme intracelular (în : macrofage, fibroblaști, celule endoteliale, neutrofile, plasmocite), care au pătruns prin fagocitoză, fenomen care în majoritatea cazurilor nu este dus pînă la capăt, stabilindu-se un fel de simbioză celulă-treponemă.

După specie, treponemele prezintă localizări preferențiale în anumite țesuturi și organe. *Treponema pallidum* persistă în focarele ganglionare, în splină, avînd afinitate pentru celulele tinere. În perioadele de latență, persistă în ganglionii limfatici și testicul, organe producătoare de celule germinative.

Ciclul vital de evoluție și modalitatea de multiplicare. Timpul de diviziune la *T. pallidum*, în șancrul experimental al iepurelui, este de aprox. 30—33 de ore, multiplicarea făcîndu-se în mod obișnuit prin fisuri transversale, în numeroase locuri pe toată lungimea corpului.

Biologie și supraviețuire în afara organismului. La temperaturi ridicate (5 min. la 50°C), *T. pallidum* este distrusă. La animalele injectate, treponemele pot fi omorîte la o temperatură de 41,5—42°C. Pe această proprietate, se bazează piretoterapia în sifilisul nervos, cînd treponemele nu sînt accesibile pentru antibiotice. Ultravioletele de o anumită intensitate duc la pierderea virulenței și apoi a mobilității treponemelor. La —78°C, treponemele își păstrează morfologia, virulența și mobilitatea chiar pînă la 9 ani (Turner și Hollander).

În secrețiile depuse pe o lamă de ceasornic, *T. pallidum* trăiește 45 min., în funcție de timpul necesar pentru uscare. La temperatura camerei, în plasmă, ser, sînge total, treponemele supraviețuiesc 24 de ore. În sîngele conservat, la +4°C, mor în 3 zile. În țesuturile infectate, păstrate la temperatura camerei, supraviețuiesc 7—10 zile.

Acțiunea agenților chimici. Săpunul, mai ales cel care conține hexaclorofen, alcoolul, clorura de Hg 1/100 000 distrug treponemele foarte ușor.

Sensibilitatea la antibiotice. Treponemicidul major este penicilina. Nu au acțiune asupra *T. pallidum :* streptomicina, kanamicina, neomicina și gentamicina.

Cultivarea T. pallidum pe medii artificiale. Pînă în prezent, nu s-a reușit prepararea unui mediu, care să poată permite cultivarea *T. pallidum*, cu păstrarea virulenței.

Sifilisul experimental. Maimuțele au fost primele animale, la care s-a încercat și s-a reușit inocularea sifilisului experimental, cu material provenit din leziunile sifilitice umane contagioase. Dintre maimuțe, antropoidele sînt speciile cele mai receptive la această infecție (cimpanzeul ocupă primul loc), care realizează forma clinică cea mai apropiată de sifilisul uman.

Sediile de elecție pentru inoculare la aceste animale sînt : rebordul palpebral, arcada sprîncenelor, pielea glabră a abdomenului. Ceva mai puțin receptive sînt zonele genitale.

Temperatura optimă a organismului pentru multiplicarea treponemelor patogene și realizarea unei infecții specifice generalizate este în medie de 36—37°C.

Iepurele este astăzi animalul de elecție pentru studiul sifilisului experimental și pentru păstrarea sușelor patogene. Evoluția bolii la iepure este influențată de temperatura mediului ambiant, de calitatea și cantitatea agentului patogen, specia și terenul animalului-gazdă. Iepurii, la temperaturi joase ale mediului înconjurător (0—6°C), fac adesea un sifilis cu manifestări comparabile cu cele ale omului.

Calitatea agentului patogen este în funcție de sușa de treponeme patogene. Cea mai cunoscută sușă patogenă a fost izolată de Nichols și Hough în 1912, aceasta este perfect adaptată la iepure, are o perioadă de incubație în medie de 10 zile și a fost menținută peste 70 de ani prin pasaje succesive pe testicul de iepure, cu păstrarea virulenței. Se utilizează și astăzi în aproape toate laboratoarele de treponematologie, pentru cercetarea științifică în domeniul biologiei *T. pallidum* și pentru prepararea de antigene necesare în efectuarea testelor treponemice din serodiagnosticul luesului.

13.1.3. IMUNITATEA ȘI ALERGIA ÎN INFECȚIA LUETICĂ

Date generale. Reactivitatea imunoalergică prezintă o importanță primordială în fiziopatologia și evoluția infecției luetice. Fapte de observație clinică, acumulate de-a lungul secolelor, au evidențiat dezvoltarea în cursul infecției sifilitice a unei stări refractare, de rezistență, față de o nouă infecție. Această rezistență, redusă la început, crește în cursul bolii, pentru a atinge o stare refractară totală, după care diminuă treptat.

Magnuson și colab. (1956) au constatat o rezistență foarte slabă sau nulă la bolnavii cu sifilis recent tratat, în timp ce bolnavii cu sifilis latent sau visceral netratat nu au dezvoltat nici un răspuns clinic și au prezentat modificări serologice reduse, iar la unii din ei, care fuseseră tratați anterior, s-a putut constata apariția, la locul noii inoculări, a unei leziuni de tip terțiar, gomos.

Reinoculările la bolnavii cu sifilis, în diferite etape evolutive ale bolii, provoacă leziuni similare stadiului respectiv. În mod evident, răspunsul organismului este influențat de durata infecției primitive, pînă la instituirea tratamentului.

Studii mai complete și sistematice ale imunității în sifilis nu pot fi efectuate decît pe animale, dar se lovesc la rîndul lor de probleme tehnice (nereușita cultivării *T. pallidum* pe medii artificiale, primatele superioare sînt costisitoare, iepurele nu dezvoltă leziuni viscerale, din cauza temperaturii interne de peste 38°C). Totuși, studiile de pînă acum au reușit să arate că, în cursul infecției luetice, sînt activate ambele tipuri de reacții imune, umorale și celulare, care se intrică sinergic. Studiile efectuate la iepure, prin reinocularea la intervale variabile a unei sușe de *T. pallidum* virulente, la animalul în prealabil infectat, au arătat că, după o primă infecție, se instalează o rezistență progresivă, legată de persistența *T. pallidum* în organism, fiind vorba de ceea ce Neisser și Kolle au denumit *imunitate de infecție* sau *premuniție*.

Suprainfecția cu o sușă analogă, în cursul incubației primoinfecției, determină apariția unui nou sifilom, ceea ce corespunde apariției de șancre luetice succesive la om, în situații similare. Procentul reinoculărilor pozitive diminuă progresiv, după primele 50 de zile ale primoinfecției, pentru ca după 100 de zile să se instaleze o stare complet refractară, cunoscută sub denumirea de *imunitate-șancru*. În cazul suprainfectării cu sușe eterologe de *T. pallidum*, perioada de receptivitate se poate extinde pînă la 300 de zile, în funcție și de bogăția inoculului.

Reinfecția presupune o nouă infectare a unui animal, care a prezentat o primoinfecție luetică, tratată și vindecată (absența *T. pallidum* pe frotiurile ganglionare, pasajele la un animal indemn negative — negativare bacteriologică — și testul de imobilizare a treponemelor negativ). Cu cît tratamentul a fost mai precoce, în primele 50 sau 100 de zile, reinoculările dau un procent mai ridicat de rezultate pozitive.

În cazul unui tratament tardiv, la peste 100 de zile după prima inoculare, oricît de intens ar fi fost tratamentul, reinocularea rămîne aproape întotdeauna negativă, deoarece organismul nu poate fi sterilizat și, ca atare, persistă starea refractară la o nouă infecție, rezistență care nu poate fi forțată decît cu un inocul foarte mare. Collart și colab. au confirmat faptul că un tratament tardiv nu poate distruge toate treponemele, care au invadat organismul. În frotiurile ganglionare, se pot evidenția uneori *T. pallidum* lipsite de virulență, vegetînd în stare de comensalism, cu păstrarea calităților imunogene, capabile să întrețină serologia pozitivă. Curba imobilizinelor la iepurii tratați tardiv evoluează asemănător cu cea a martorilor netratați pe o perioadă de 4 ani, scăzînd treptat pentru a rămîne apoi definitiv pozitivă. Nu este exclus ca, în anumite condiții de imunosupresie (corticoterapie etc.), spirochetele să redevină patogene.

După Chasney și Kemp, reinoculările pozitive după un tratament precoce, s-ar explica prin intervalul prea scurt pentru instalarea unei imunități eficace, iar rezultatele negative ale reinoculărilor efectuate după un tratament tardiv s-ar datora imunității puternice, răspunzătoare de starea refractară postinfecțioasă, care nu ar fi obligatoriu legată de persistența *T. pallidum* în organismul animalului. Imunitatea este limitată în timp, luînd un caracter parțial, incomplet, pentru ca după 10—12 luni să se șteargă complet.

În afară de variațiile pe care le prezintă în timp, imunitatea în sifilis mai depinde și de alți factori: cu cît numărul de *T. pallidum* inoculate la iepure este mai mare și virulența lor este mai puternică, infecția apare în timp mai scurt, este mai intensă și mai persistentă, conferind o imunitate mai completă.

Studii histopatologice și infrastructurale au arătat că *T. pallidum* se localizează în peretele vascular și în filetele nervoase din derm, ca și în spațiile dintre keratinocitele din stratul bazal și malpighianul inferior. Mai recent, s-a observat că *T. pallidum* se poate localiza și intracelular, sub formă de corpi treponemici fagocitați de către macrofage și de alte celule ale sistemului imunocompetent, prezente în infiltratul din leziunile luetice, expresie a apărării tisulare antitreponemice. Persistența lor la acest nivel pune noi probleme în interpretarea dinamicii variabile a reactivității imune în sifilis și a noțiunii de vindecare clinică aparentă, fără sterilizare bacteriologică și negativare serologică. În sifilisul latent tardiv, terapia cu penicilină determină o vindecare clinică, căreia nu îi corespunde o sterilizare bacteriologică completă, cu menținerea unei serologii ireductibile. Persistența treponemelor în stare latentă, care presupune absența divizării lor, reduce efectele tratamentului cu penicilină în această fază.

Factorii principali ai imunității în infecția luetică. Avînd un variat mozaic de antigene, *T. pallidum* induce atît formarea de anticorpi umorali, cît și un răspuns imun celular și o hipersensibilizare de tip întîrziat, care se dezvoltă în stadiile tardive ale bolii, reacții care au un rol important în mecanismele imunologice din sifilis.

T. pallidum are o structură antigenică complexă. S-au recunoscut 4 antigene distincte: un antigen lipoidic, un antigen proteic de grup, un alt antigen proteic, specific pentru treponema patogenă, un antigen polizaharidic.

Antigenul lipoidic, similar cu haptena ubicuitară a lui Wassermann, este localizat la nivelul membranei treponemice și constituie 20—30% din greutatea uscată. Printre substanțele lipoidice, s-a putut identifica o fosfatidilcholină (lecitina), care nu se găsește la alte specii, cardiolipina și galactogliceride.

Antigenul proteic de grup, situat profund, este prezent atît la *T. pallidum* cît și la treponemele nepatogene.

Antigenul proteic specific, propriu treponemelor patogene pentru om, are o poziție mai superficială, este termolabil (fiind distrus la 78° în 60 min.) și denaturat de alcool și de fermenții proteolitici.

Antigenul polizaharidic, situat la nivelul membranei parietocitoplasmice, termostabil, nu a putut fi obținut în stare pură decît de la *T. reiter*. Componentele polizaharidice reprezintă fracțiunea cu cea mai mare specificitate la bacteriile gramnegative. Extragerea acestui antigen din *T. pallidum* ar face posibilă introducerea unui test serologic de mare specificitate în sifilis.

Natura imunității în sifilis. Existența unor antigene de grup, comune tuturor treponemelor, explică *imunitatea încrucișată între diferitele infecții treponemice.*

Omul posedă, de asemenea, o *imunitate naturală,* suficientă în multe cazuri pentru a împiedica dezvoltarea unei infecții luetice, dar insuficientă în fața unei invazii treponemice masive. Se știe că 40% dintre indivizii, care au contacte sexuale cu parteneri suferind de sifilis florid, nu contractează boala, datorită integrității cutaneomucoase și unui grad de imunitate naturală. Aceasta ar sta, în unele cazuri, și la originea sifilisului asimptomatic.

Imunitatea umorală specifică începe să se dezvolte din fazele precoce ale infecției luetice, ajungînd la maximum în perioadele de latență. Numeroase studii au căutat să demonstreze, fără succes, rolul factorilor umorali în rezistența la o nouă infecție.

Anticorpii reaginici — Wassermann — fixatori de complement, floculanți și aglutinanți, induși de antigenele lipidice, apar ca urmare a leziunilor tisulare, determinate de treponeme, care eliberează o mare cantitate de haptene lipidice și fosfolipidice din țesuturi, care vor deveni antigene complete în prezența treponemelor. Astfel, anticorpii reaginici pot fi considerați ca autoanticorpi, fără rol în rezistența față de lues. Ei nu sînt specifici, avînd în vedere că și alte procese morbide pot fi eliberatoare de antigene lipidice tisulare, generatoare de reagine, care stau la baza unor false reacții pozitive, apărute în cursul unor boli ca lupus eritematos sistemic sau în diverse procese infecțioase.

Anticorpii reaginici apar la 50% din luetici la două săptămîni de la debutul șancrului și sînt prezenți la 75% din bolnavi în săptămîna a 3-a, la 100% în săptămîna a 4-a, atingînd un titru ridicat în secundarism, pentru a scădea apoi spontan în lipsa tratamentului. După tratamentul precoce, negativarea apare de obicei în cîteva luni, iar în alte cazuri serologia se menține pozitivă indefinit, mai ales cînd tratamentul a fost efectuat mai tardiv, ridicînd suspiciunea persistenței treponemelor în organism. La o nouă infecție, serologia se pozitivează mai rapid și la titruri mai ridicate.

În terțiarism, titrul reaginelor poate să scadă sub limita identificabilă, reacțiile serologice fiind negative la 10% din cazurile de sifilis cutanat tardiv, la 20% în sifilisul cardiovascular și la 30% în neurolues.

Anticorpii anticardiolipinici au fost demonstrați din 1970 printr-un test de imunofluorescență indirectă. Sinteza lor este stimulată de un difosfolipid, care intră în structura cardiolipinică și este larg răspîndit în țesuturi la nivelul mitocondriilor celulare, de unde și denumirea de „anticorpi anticitoplasmatici organo-nespecifici" (ACON), care li s-a dat. Acești anticorpi sînt prezenți din prima lună după apariția șancrului, în sifilisul secundar și latent recent, și dispar repede după tratament, prezența lor sugerînd o infecție relativ recentă. Substratul lor biochimic este reprezentat inițial de IgM, apoi de IgG, ceea ce face posibilă deosebirea unei reinfecții de o reactivare. Prezența acestor anticorpi, în fazele mai tîrzii ale bolii, uneori după tratament, rar întîlnită, poate fi interpretată ca semn al unei reacții autoimune. Ei se găsesc la titruri ridicate în hepatita luetică secundară sau în cazurile de hepatită virală cu virus hepatitic B, simultane. Trebuie diferențiați prin tehnica absorbției de anticorpii antimitocondriali din ciroza primară biliară.

Reaginele antilipidice, care stau la baza serologiei clasice, și ACON fluorescenți, lipsiți de acțiune antitreponemică pot fi considerați anticorpi diagnostici, mărturie serologică a infecției treponemice.

Anticorpii specifici față de antigenele din structura *T. reiter* (antiprotidici, antipolizaharidici și antilipoidici) au, de asemenea, o valoare diagnostică, fără rol imunitar protector.

Anticorpii antitreponemici, induși de antigenul proteic de specie de la nivelul citoplasmei treponemei, au o mare valoare în diagnosticul serologic și o acțiune treponemicidă, cu participare activă în procesul imunității (imunoanticorpi). După acțiunea lor asupra treponemelor și reacțiile serologice, prin care se pun în evidență, sînt clasificați în mai multe categorii : imobilizine, anticorpi hemaglutinanți (reacția de hemaglutinare pasivă sau TPHA), aglutinanți, de aderență, fixatori de complement (TPCF).

Deși nu s-a putut stabili, pînă în prezent, o corelație sigură între prezența acestor anticorpi și gradul rezistenței imune specifice, s-a putut demonstra că anticorpii antitreponemici exercită un efect letal față de treponeme.

Turner (1939) a demonstrat experimental că treponemele incubate cu serul iepurilor luetici netratați își pierd virulența, devenind incapabile să producă leziuni la alte animale sau determină leziuni tardive, mai discrete. Rezultate asemănătoare s-au obținut cu serul de om. Studii recente au demonstrat că apariția, concentrația și persistența factorilor umorali, în cursul infecției luetice, sînt în strînsă corelație cu rezistența la reinfecție.

Miller, Weiser și alții (1976) au putut transfera pasiv prin ser hiperimun o imunitate parțială la iepure, care întîrzie și scade intensitatea leziunilor luetice, după inoculare cu *T. pallidum*. Animalele protejate pasiv prezintă un număr mai redus de treponeme și, în lipsa unui stimul antigenic energic, dezvoltă un titru mai redus de imobilizine.

Acțiunea factorilor umorali se exercită numai asupra treponemelor extracelulare, în timp ce treponemele localizate în celule, inaccesibile pentru acești factori, reintră în activitate, după întreruperea aportului de ser hiperimun.

Imobilizinele au fost puse în evidență prin testul Nelson-Mayer atît la luetici, cît și la iepurii infectați experimental. Acești anticorpi pot fi evidențiați la 25—40 zile de la apariția șancrului sau, mai tîrziu, în secundarism și persistă la titruri ridicate în sifilisul terțiar, visceral și latent tardiv, fără tendință la dispariție spontană.

Tratamentul efectuat în primele 2—3 luni de boală duce, în majoritatea cazurilor, la negativarea testului Nelson-Mayer, testul de imobilizare a treponemelor, care se menține pozitiv mai adesea după tratamente tardive.

Nelson (1948), Thomson și colab. (1950) au demonstrat experimental acțiunea treponemicidă a imobilizinelor din serul lueticilor, în prezența complementului, acțiune proporțională cu titrul lor. Acțiunea treponemicidă se exercită în 2 etape : întîi treponemele își pierd mobilitatea, apoi se produce fragmentarea și liza lor. Există un paralelism între rezistența la reinfecție a iepurilor infectați și titrul seric al imobilizinelor, suprainfecția fiind posibilă numai în perioada sifilisului precoce, cînd imobilizinele nu și-au făcut apariția. Titrul acestor anticorpi este maxim în sifilisul tardiv, ceea ce explică starea de latență și rezistența la reinfecție.

Experimental, s-a arătat că anticorpii imobilizanți nu reprezintă singurul suport al imunității în sifilis, în care intervin sinergic factori umorali și tisulari, cărora li se acordă în prezent rolul preponderent.

Imunitatea tisulară, nereceptivitatea față de infecția luetică, se instalează mai întîi local, devine apoi regională și se generalizează, după o anumită perioadă. Reactivitatea imună celulară poate fi pusă în evidență prin intradermoreacții la extracte treponemice, care se pozitivează în fazele tardive ale bolii. Aspectul histopatologic al leziunilor luetice furnizează argumente indirecte în același sens, prin infiltratele granulomatoase, care le caracterizează. Observații privind depleția de limfocite în ariile timodependente din timus și splină, la nou-născuții cu sifilis congenital, relevă faptul că infecția cu *T. pallidum,* care poate determina un răspuns de tipul hipersensibilizării tardive la adult, poate duce la suprimarea funcției imunitare la gazdele imunologic imature. O altă expresie a apărării tisulare antitreponemice constă în faptul că acestea au fost evidențiate în interiorul limfocitelor, al plasmocitelor, al celulelor endoteliale și, îndeosebi, la nivelul macrofagelor, în care se constată corpi treponemici fagocitați, persistența lor în aceste condiții fiind o caracteristică a infecțiilor în care intervine imunitate celulară.

Treponemele, prin învelișul lor mucoid, rezistă timp îndelungat la fagocitoză. Numai după fragmentarea stratului protector, treponemele vor putea fi fagocitate, antigenele lor prelucrate și vor fi stimulate mecanismele imunității celulare și umorale.

Imunitatea în fazele precoce ale infecției se instalează lent, ceea ce explică evoluția ondulatorie prelungită a sifilisului recent, cu perioade de aprindere și dispariție a manifestărilor. S-ar putea ca imunosupresia, determinată de însăși infecția leutică, prin supraîncărcarea cu antigen, care survine în faza secundară, să fie răspunzătoare de aceste aspecte. Pentru ca infecția să treacă în faza de latență, este necesară prezența simultană a hipersensibilității întîrziate și a anticorpilor imobilizanți, ceea ce determină și rezistența la reinfecție.

Imunitatea în sifilis nu poate fi indusă decît de treponeme viabile, care şi-au păstrat un oarecare grad de patogenitate. Cercetări mai recente, întreprinse sub egida O.M.S., au arătat că imunogenul principal este un compus termolabil al *T. pallidum*. S-a putut obţine rezistenţa la inocularea experimentală a iepurelui după imunizare cu *T. pallidum* inactivate, prin metoda care păstrează compusul termolabil. Aceste rezultate încurajatoare deschid perspectiva obţinerii unui vaccin specific.

Patologia generală a sifilisului. Sifilisul are o *evoluţie cronică*, ondulatorie, cu perioade active, alternînd cu perioade de latenţă. În evoluţia bolii, intervin 3 factori modulatori : rezistenţa şi imunitatea naturală faţă de treponeme ; imunitatea specifică dobîndită ; alergia care se dezvoltă în cursul bolii. Se poate spune că mecanismele imunoalergice intervin în grade diferite în patogenia tuturor stadiilor de evoluţie a sifilisului.

La 21 de zile de la contagiune se dezvoltă şancrul luetic, la care se adaugă după 7 zile o adenopatie satelită, semn clinic al depăşirii porţii de intrare de către infecţia specifică.

Perioada de incubaţie, de obicei de 21 zile, durează din momentul inoculării *T. pallidum* pînă la apariţia şancrului. Ea cuprinde o etapă iniţială „biologică“ de 9 zile, în care treponemele sînt aparent dispărute, şi în continuare o etapă în care treponemele se dezvoltă local şi determină modificări histologice, care duc la constituirea şancrului sifilitic clinic. Caracterul strict localizat la nivelul inoculării al şancrului, se datoreşte rezistenţei naturale şi unei reactivităţi locale, care împiedică formarea de leziuni cutanate luetice, rezistenţă care va fi înfrîntă de o invazie treponemică mai puternică. Magnuson a demonstrat experimental că inocularea unei cantităţi de 200 000 de *T. pallidum* produce o infecţie luetică cu şancru primar în procent de 100% din cazuri, procent care se reduce proporţional cu diminuarea cantităţii inoculului. Scăderea rezistenţei naturale, sub acţiunea a variaţi factori, cum sînt imunosupresoarele, are un rol favorizant. Dezvoltarea procesului imun specific devine evident la 8—10 zile de la apariţia şancrului primar, cînd încep să se pozitiveze reacţiile de imunofluorescenţă, şi îndeosebi după 20 de zile, cînd se pozitivează majoritatea reacţiilor serologice.

În condiţiile intensificării imunoreacţiilor, şancrul primar sfîrşeşte prin a se resorbi spontan. Urmează o perioadă de latenţă de 6—7 săptămîni, denumită *a doua perioadă de incubaţie*, în care eficienţa imunităţii antitreponemice se reduce. Această stare de imunosupresie s-ar putea explica prin înmulţirea treponemelor, urmată de depleţia de limfocite din ganglioni şi a unor eventuale perturbări în raportul dintre limfocite şi plasmocite.

Septicemia treponemică marchează intrarea în *perioada secundară* a sifilisului, caracterizată prin leziuni diseminate, mai mult sau mai puţin generalizate, superficiale şi rezolutive, fază care poate evolua, în lipsa tratamentului, timp de 2—3 ani, cu erupţii de recidivă, alternînd cu perioade de vindecare clinică. Variaţiile de intensitate a imunităţii explică această evoluţie ondulatorie. Cu timpul, stimularea antigenică persistentă duce la realizarea unui înalt grad de imunitate dobîndită, care va determina stingerea manifestărilor de boală și instalarea unei perioade lungi de latență, între 3—20 de ani, în unele cazuri chiar vindecarea.

După intervale variabile, pot surveni manifestări de *sifilis terțiar*, condiționate atît de imunitate, cît și de hipersensibilitatea specifică celulară. Experimental, s-a demonstrat că acestea coexistă ; dacă predomină starea de imunitate, reinoculările vor rămîne negative, iar dacă predomină hipersensibilitatea, apar leziuni de tip hiperergic. Datorită reactivității imune, leziunile terțiare sînt puțin numeroase și circumscrise. Imunitatea în sifilisul terțiar, deși foarte intensă, nu oferă o protecție totală, persistînd în organism teritorii vulnerabile („imunitate cu găuri" — după Șt. Gh. Nicolau).

Alergia în sifilis. Infecția luetică induce, alături de imunitate, și o stare de hipersensibilitate, care se manifestă printr-un mod de a reacționa diferit la o nouă inoculare. Reactivitatea alergică atinge cel mai înalt grad în sifilisul terțiar, fiind răspunzătoare de caracterul profund și distructiv al leziunilor din această fază a bolii.

Se considera că bolnavii cu leziuni luetice evolutive, în cazul unei reinoculări, dezvoltă leziuni caracteristice fazei în care se afla infecția primară. În prezent, se știe că, în funcție de reactivitatea organismului, sub influența stării refractare sau de hipersensibilizare, inocularea poate să rămînă negativă sau să fie urmată, după o incubație mai scurtă, de o leziune cu aspect necrotic și evoluție mai scurtă. Trebuie menționat că tipul de reactivitate poate varia cu teritoriul cutanat interesat.

Starea de imunitate nu se obține decît sub acțiunea treponemelor vii, în timp ce alergia poate fi indusă și de treponemele omorîte și poate fi pusă în evidență cu ajutorul luetestului.

Aspecte imunohistopatologice. Leziunile din cursul infecției luetice sînt în mare măsură rezultatul reacției gazdei invadate, efectele citopatogene ale treponemelor fiind mai greu de demonstrat.

Leziunile luetice se caracterizează printr-o inflamație de tipul hipersensibilității întîrziate : aspect cronic cu infiltrat compus din plasmocite, limfocite și macrofage, care adesea ia forma unui manșon în jurul vaselor, cu modificări de tipul vascularitei.

Anumite manifestări (sindromul nefrotic, glomerulonefrita proliferativă, hepatita, uveita, poliartrita), care survin uneori în cursul sifilisului secundar, par să fie rezultatul depunerii de complexe imune, care fixează complementul, declanșînd apoi reacții inflamatorii la nivelul organelor respective. În același sens, pledează și reacția Herxheimer, care apare la începutul tratamentului antiluetic, prin eliberarea brutală de antigeni treponemici și formarea de complexe imune, ca și efectele corticoterapiei.

Toate aceste observații confirmă ipoteza, potrivit căreia mecanismele imunoalergice au un rol patogenic important în toate stadiile luesului.

Mecanisme autoimune în sifilis. Sifilisul se însoțește de unele fenomene autoimune. Astfel, anticorpii cardiolipidici sînt considerați ca autoanticorpi, care reacţionează cu un antigen ubicuitar, prezent şi în ţesuturile bolnavului. La originea unor leziuni luetice tardive, ar sta o reacţie de hipersensibilitate celulară faţă de acelaşi antigen cardiolipinic din ţesuturi. Raritatea treponemelor în aceste leziuni întăreşte această ipoteză.

Un argument suplimentar îl aduc falsele reacţii serologice pozitive din cursul unor afecţiuni, în care distrugerile tisulare duc la eliberarea de cardiolipină. Apariţia hemoglobinuriei paroxistice a frigore, în unele cazuri de sifilis tardiv şi congenital, prezenţa uneori a crioglobulinelor, a factorului reumatoid, pledează de asemenea în sprijinul unui proces autoimun în sifilis.

Explorarea reactivităţii imune celulare în sifilis se efectuează în scopul diagnostic şi prognostic, ca şi pentru elucidarea unor aspecte patogenice. Principalele metode folosite sînt :

— Luetestul, intradermoreacţia la luetină, se practică cu o emulsie de *T. reiter*, tratată cu ultrasunete sau, mai recent, cu luetină purificată din treponeme patogene. Reacţia pozitivă ia aspectul unui răspuns alergic de tip întîrziat şi se poate pune în evidenţă 100% în sifilisul terţiar cutaneomucos, osos şi cardiovascular, în 40—50% din cazurile de sifilis nervos, în 66—100% din cazurile de sifilis congenital tardiv şi în 25—50% cazuri de sifilis latent. Luetestul este negativ în faza precoce primosecundară, cu excepţia sifilisului malign precoce, caracterizat printr-o stare hiperergică cutanată.

— Cu testul de transformare blastică a limfocitelor timodependente, cultivate în prezenţa antigenului specific, se poate aprecia apariţia reactivităţii celulare în fazele precoce ale sifilisului, dezvoltarea ei pînă la nivelul maxim pe care îl atinge în terţiarism.

— Testul inhibării migrării macrofagelor pune în evidenţă limfokinele eliberate de limfocitele, stimulate de antigenele treponemice.

— Testul activităţii citotoxice evidenţiază *in vitro* efectele limfocitelor sensibilizate asupra microorganismului respectiv.

13.2. SIFILISUL RECENT INFECŢIOS

13.2.1. SIFILISUL PRIMAR

Primul stadiu al bolii se caracterizează prin *şancrul sifilitic* (şancrul dur sau sifilomul primar) şi *adenopatia sifilitică satelită*.

Transmiterea sifilisului se face prin contact direct cu o leziune infecţioasă, situată de obicei (în 9 din 10 cazuri) în regiunea organelor genitale (transmitere veneriană). Sediul şancrului sifilitic poate fi însă şi extragenital.

Transmiterea neveneriană este rară, de ex. şancrul profesional la medici sau la persoane de laborator (la degetele mîinii) sau transmiterea prin transfuzii de sînge, provenit de la un donator cu lues în perioada de septicemie treponemică.

Transmiterea indirectă, prin obiecte de toaletă, este excepţională şi discutabilă, ţinînd seama de rezistenţa slabă a *T. pallidum* în mediul exterior.

Perioada de incubație. Primul semn clinic al sifilisului este șancrul primar, manifestare mucoasă sau cutanată inițială, care apare la locul de inoculare a *T. pallidum.* Între inocularea și apariția sifilisului primar există o perioadă de incubație, cu o durată medie de 3 *săptămîni.*

13.2.1.1. SIFILOMUL PRIMAR

Sifilomul primar apare la locul de inoculare a *T. pallidum* și are mai multe faze de evoluție. Netratat, el poate persista pînă la 5—8 săptămîni, după care se resoarbe și se epitelizează spontan.

Prima fază, de început, durează 3—4 zile. Pe piele, se manifestă sub forma unei mici pete roșietice, cît o gămălie de ac, foarte superficială, nedureroasă, bine delimitată. La nivelul mucoasei și semimucoasei, apare ca o eroziune cît un bob de mei, roșietică, nedureroasă, suplă, rotundă, cu suprafața netedă, din care se scurge o serozitate clară. În acest stadiu, diagnosticul nu se poate preciza decît prin ultramicroscopie.

Perioada de creștere, care urmează, consemnează accentuarea caracterelor clinice ale leziunii.

Perioada de stare se constituie după 8—12 zile de la debut.

Șancrul tipic are următoarele caractere definitorii (fig. *13.2)* :

— eroziune sau exulcerație rotundă sau ovalară, bine delimitată, cu diametrul de 1/2—1—2 cm, cu contur regulat ;

— marginile se pierd pe nesimțite în țesuturile vecine ;

— suprafața leziunii este netedă, curată ; colorația este roșie-musculară, acoperită de o serozitate clară, care îi dă un luciu particular („dat cu lac") ;

— baza eroziunii este indurată (se constată la palparea bidigitală), cartonoasă, lamelară sau nodulară ; această indurație poate persista 2—3 luni, reprezentînd un factor de diagnostic retrospectiv ;

— vindecarea șancrului se face fără cicatrice, uneori rămînînd o maculă hiperpigmentată.

Simptomatologia subiectivă, în afara sifilomului suprainfectat, este total absentă, leziunea fiind nedureroasă, neinflamatorie.

Sifiloame primare atipice :

A. *După* **talie** *:*

— *Șancrul „pitic"* este punctiform sau liniar, cu baza aproape fără indurație, fugace și bogat în treponeme, dispus în șanțul frenoprepuțial la bărbat sau pe buzele mici la femeie.

— *Șancrul gigant* are 3—5 cm, este mai puțin indurat și paucispirochetic, localizat pe teaca penisului, scrot și perigenital.

B. *După* **profunzime** *:*

— *Șancrul papuloeroziv* este situat pe semimucoasă (fig. *13.3.).*

— *Șancrul ulceros* prezintă o pierdere de substanță profundă, cu fundul neregulat, acoperit de o crustă galbenă-cenușie, indurația caracteristică depășind ulcerația. Acest tip de șancru lasă cicatrice definitivă (fig. *13.4.*).

— *Șancrul inflamator* prezintă o pierdere de substanță, însoțită de un edem roșu intens, cu senzație locală dureroasă și adenopatie dureroasă (este posibilă infecția concomitentă și cu alți germeni).

— *Șancrul hipertrofic* are aspect pseudotumoral proeminent, de dimensiuni mari, cu infiltrație importantă. Este localizat mai ales la extremitatea cefalică, la buza inferioară, bărbie, regiunea narinară, amigdale sau pe colul uterin (fig. *13.5.*).

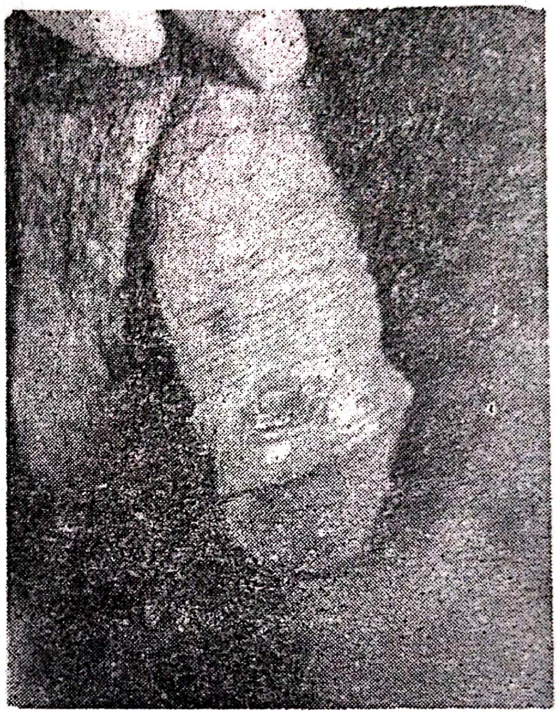


Fig. 13.2. — Sifilom primar tipic.

— *Șancrul gangrenos* duce la mutilări ale zonei respective, evoluînd pe un teren particular. Este o suprainfecție cu germeni anaerobi.

C. *După număr*. Șancrul de obicei este *unic*. Există însă și *sifiloame multiple* (20%), care apar fie simultan, prin inoculări multiple, în timpul aceluiași contact și au atunci aceeași vîrstă, fie prin contacte multiple succesive, fiind diferite ca vîrstă și mărime (fig. *13.6., 13.7.*).

Cel mai adesea, sifilomul primar apare într-o singură regiune, în mod obișnuit, la nivelul organelor genitale sau extragenitale. Uneori, se pot întîlni sifiloame multiple, localizate în zone diferite, șancre sifilitice multipolare.

Se citează și cazuri de „sifilis decapitat", fără șancru. Una dintre modalitățile de trasmitere ar fi prin contaminarea femeilor cu sperma paucispirochetică a bărbaților bolnavi, numărul germenilor fiind insuficient pentru a determina apariția unui șancru primar, dar care reușesc să transmită o infecție sifilitică simptomatică la partenere. Aceste femei, la rîndul lor, vor putea transmite pe calea circulației

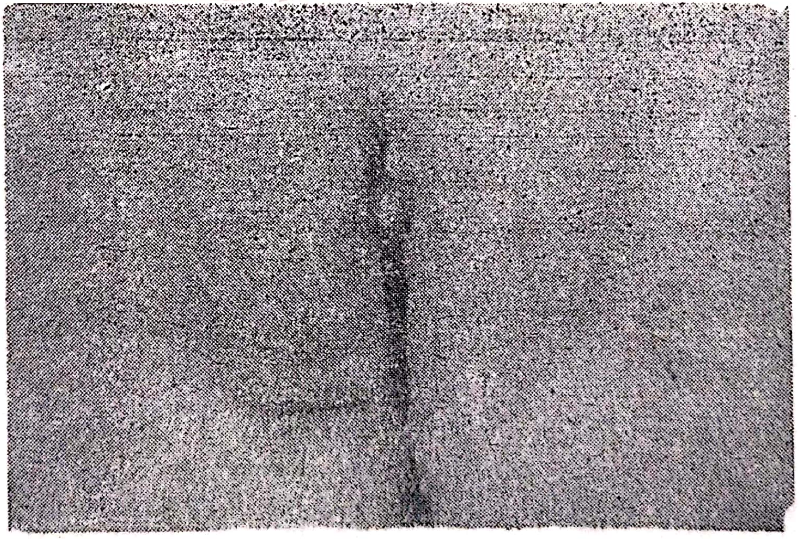


Fig. 13.3. — Șancru papulo-eroziv pe semimucoasă.

sanguine transplacentare sifilisul produsului lor de concepție. De asemenea, prin transfuzia de sînge, prelevat de la un donator de sifilis, se poate transmite o infecție luetică decapitată fără șancru.

Una din cauzele apariției unor forme fruste atenuate sau asimptomatice, o reprezintă administrarea aleatorie de antibiotice treponemicide, pentru afecțiuni banale, ceea ce împiedică realizarea într-un timp util a numărului necesar de spirocheți, la care apar leziunile clinice, dar nu și infecția subclinică. Deci, insuficiente pentru jugularea completă a infecției luetice, pe cale de instalare, dozele respective de antibiotice pot duce la apariția de forme fruste, atenuate de sifilis, cu prelungirea perioadei de incubație, absența indurației sifilomului, diminuarea adenopatiei.

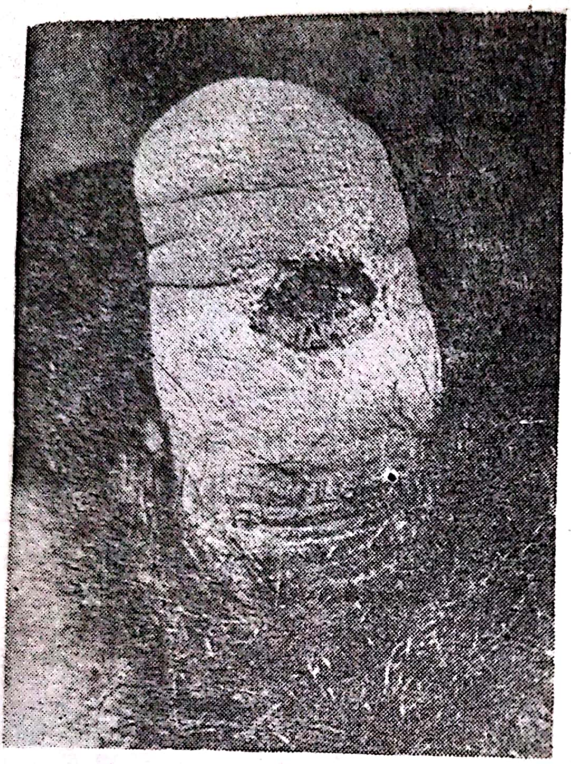


Fig. 13.4. — Șancru ulceros.

D. *După sediu.* Fournier, pe o statistică de 10 000 de cazuri, relevă că sifilomul primar are o localizare genitală în 93% din cazuri, restul fiind localizări extragenitale, și anume în regiunea cefalică (6,33% din cazuri), perigenital (0,67%) etc.

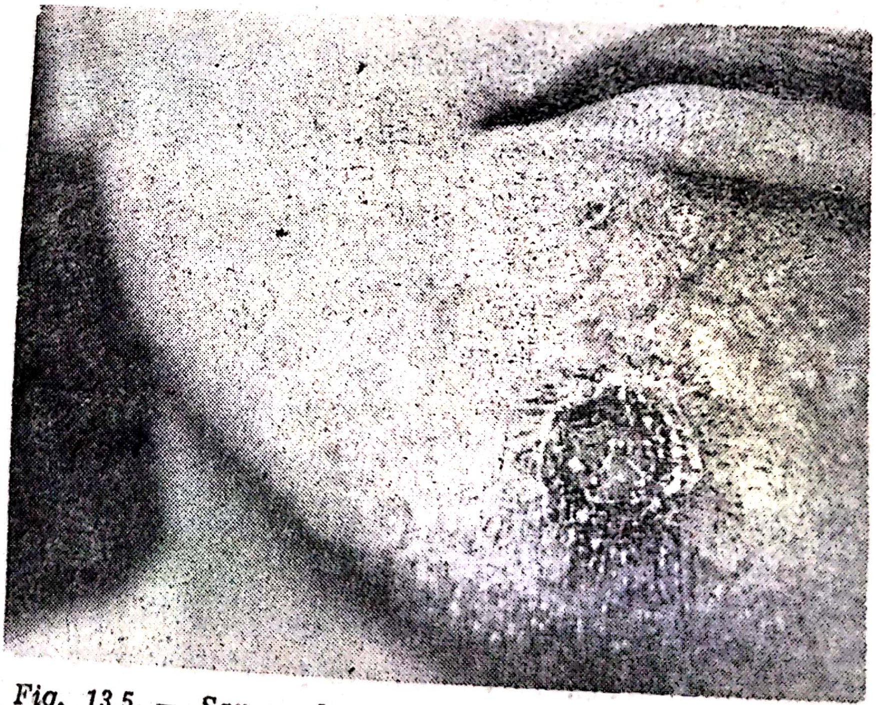


Fig. 13.5. — Șancru hipertrofic cu infiltrație importantă.

Șancrul genital, la bărbat, se localizează în șanțul balanoprepuțial, unghiul frenoprepuțial, la baza frenului, la preput, gland, meat (fig. *13.8.*), foseta naviculară, teaca penisului. La femeie, șancrul sifilitic genital are de multe ori aspect atipic, de ex. pe labiile mari. Șancrul este însoțit în aceste cazuri de o infiltrație edematoasă elefantiazică, cartonoasă. Șancrul se mai poate localiza pe labiile mici, pe clitoris, pe meatul urinar, pe colul uterin (eroziv sau hipertrofic), cu adenopatie pelvină.

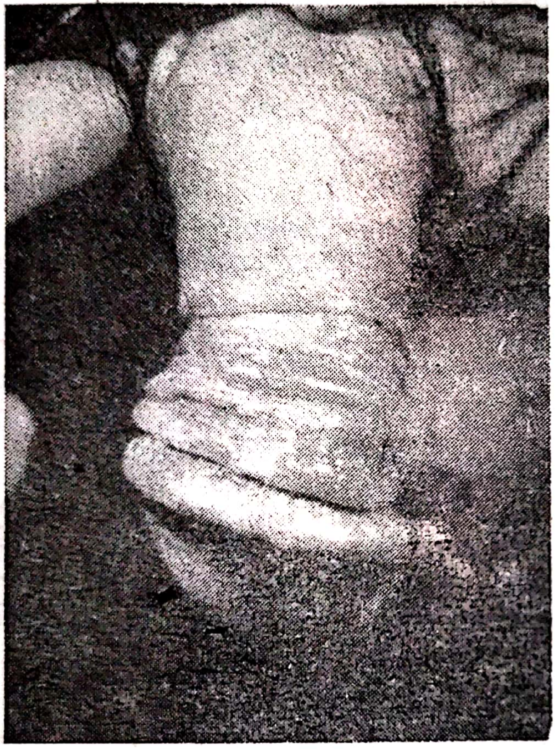


Fig. 13.6. — Șancre multiple.

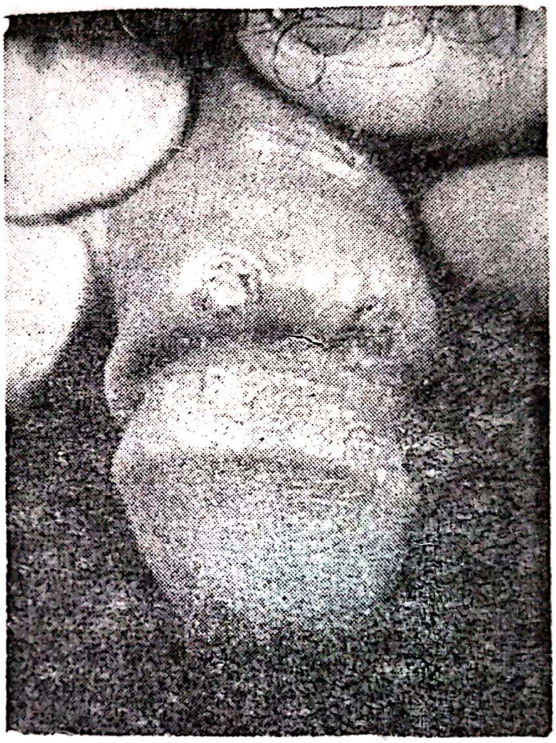


Fig. 13.7. — Șancre multiple apărute succesiv.

Șancrul extragenital este mai frecvent la femeie, predominînd la extremitatea cefalică (buze, limbă, amigdale, gingii, bărbie, obraz) (fig. *13.9.*).

Șancrul sifilitic perigenital se localizează la : anus, regiunea pubiană, coapsă și extrem de rar pe mamelă, degete sau brațe.

Complicații ale șancrului sifilitic localizat genital, apar mai ales la bărbat și anume : fimoza (imposibilitatea decalotării glandului) sau parafimoza (imposibilitatea ca odată glandul decalotat, să poată fi acoperit de prepuț). De asemenea, se pot produce suprainfecții cu germeni banali și asocierea cu fenomene inflamatorii, cu adenopatie satelită dureroasă. Sînt posibile și infecții mixte cu *T. pallidum* și bacilul Ducrey. În această situație, la 2—3 zile de la infecție, apare tabloul clinic cu aspectul de șancru moale, ulcerație cu margini neregulate, ridicate, dureroase etc., care se modifică în jurul a 21—25 de zile, cu turtirea marginilor, apariția indurației și adenopatiei satelite.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* al șancrului sifilitic tipic este ușor (exulcerație, cu baza indurată, nedureroasă, adenopatie satelită). Multe șancre primare îmbracă însă aspecte atipice.

În toate formele tipice sau atipice, diagnosticul trebuie confirmat prin *examene de laborator* (ultramicroscopie și reacțiii serologice).

Diagnosticul *diferențial* se face cu:

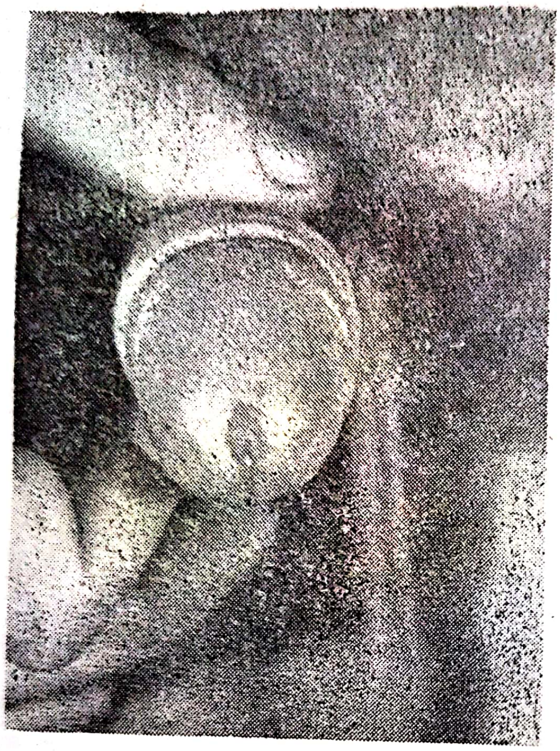


Fig. 13.8. — *Șancru eroziv periuretral.*

- *herpesul genital* (eroziuni policiclice, cu baza neindurată, însoțite de arsură și durere, evoluție recidivantă, pe același loc) ;
- *balanita erozivă circinată* ;
- *șancru scabios* (crustos, pruriginos, semne topografice caracteristice de scabie) ;
- *eroziuni traumatice* (liniare, dureroase, trecătoare) ;
- *șancrul moale* (eroziuni sau ulcerații dureroase cu margini neregulate și decolate, cu fundul anfractuos și purulent, baza neindurată ; adenopatie satelită monoganglionară, cu caracter inflamator și dureros).

Sifilidele secundare erozive, multiple, cînd au dimensiuni mari pot fi confundate cu șancrele multiple, erozive, localizate la nivelul glandului.

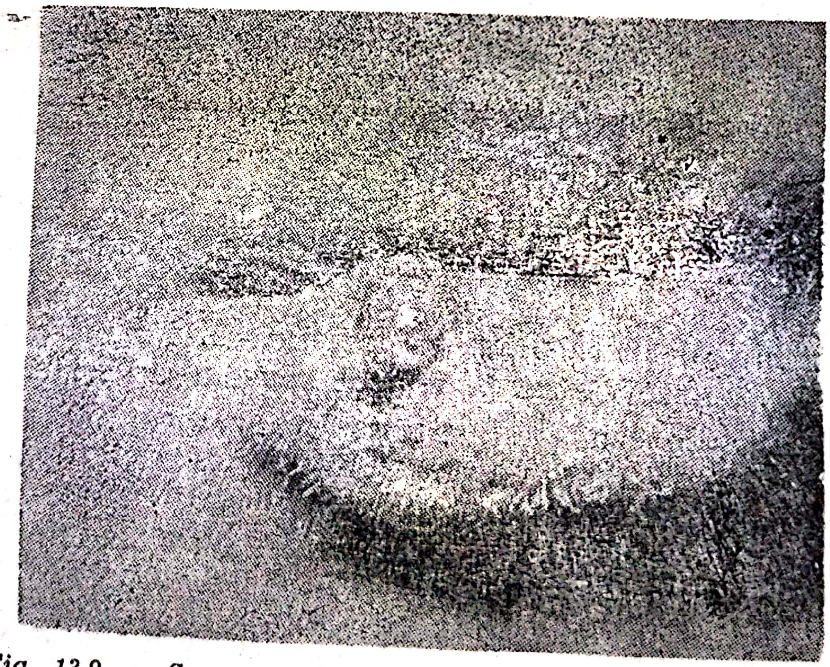


Fig. 13.9. — *Șancru hipertrofic pseudotumoral al buzei inferioare.*

13.2.1.2. ADENOPATIA SATELITĂ SIFILITICĂ

Adenopatia sifilitică, care însoțește șancrul primar, este constantă și reprezintă al doilea semn obiectiv important din perioada primară. Apare în a 7-a sau a 8-a zi după constituirea șancrului, sediul fiind în funcție de topografia șancrului sifilitic. Deoarece șancrul este în peste 90% din cazuri localizat genital și adenopatia sifilitică este obișnuit inghinală (fig. *13.10.*).

Adenopatia satelită sifilitică este *poliganglionară,* și anume un ganglion mai mare și o pleiadă de ganglioni mai mici, care îl înconjură, ganglionii sînt *nedureroși, duri, bine delimitați, neaderenți, aflegmazici, mobili* pe planurile profunde. Adenopatia poate persista săptămîni sau chiar luni, după dispariția sifilomului primar, permițînd un diagnostic retrospectiv.

13.2.2. SIFILISUL LATENT RECENT

Este o formă asimptomatică, cu antecedente specifice sigure, cu reacții serologice pozitive sau parțial pozitive, în primii 2 ani de la începutul infecției.

13.2.3. SIFILISUL SECUNDAR

Sifilisul secundar este stadiul erupțiilor clinice generalizate, simetrice, contagioase, multiple și foarte variate, care pot să apară la 42—45 de zile de debutul șancrului sau la 63—65 de zile de la contactul infectant, la nivelul oricărei suprafețe cutanate sau mucoase, avînd răsunet și la nivelul organelor interne.

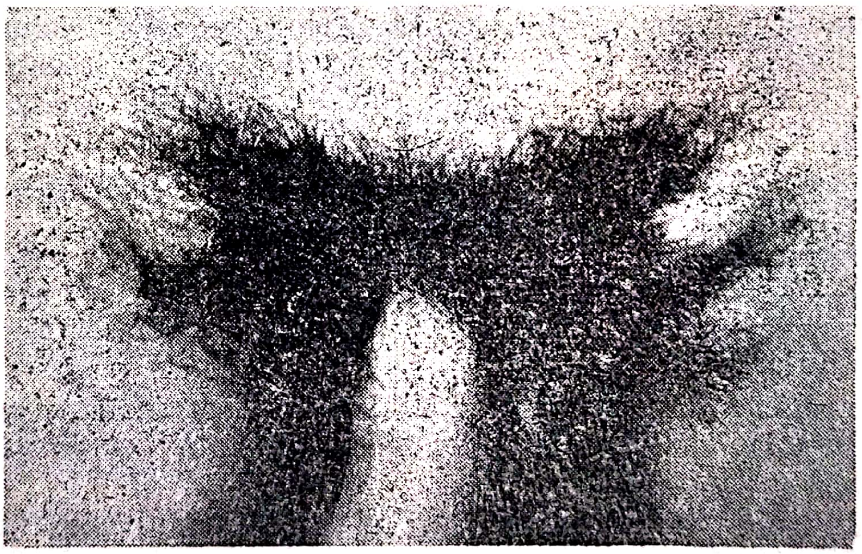


Fig. 13.10. — Adenopatie sifilitică primară dispusă inghinal ***bilateral.***

Manifestările clinice ale sifilisului secundar, în afara caracterului lor de erupții generalizate, sînt constituite din leziuni superficiale și ca atare rezolutive. Ele apar la nivelul cutaneomucos, expresie clinică a realizării prealabile a septicemiei cu *T. pallidum*.

Durata perioadei secundare este de 2—3 ani și se însoțește în 100% din cazuri de serologie pozitivă.

După perioada secundară urmează o fază de latență lungă, boala netratată evoluînd către accidente terțiare, adesea foarte grave.

Debutul și durata acestei perioade latente, mută clinic, depind de relația dinamică dintre organism și agentul patogen, putîndu-se dezvolta pînă în perioada tardivă o alergie specifică, care va influența aspectul manifestărilor sifilisului terțiar cutanat.

13.2.3.1. SIFILIDELE CUTANATE

Sifilidele cutanate reprezintă manifestările secundare cutanate ale sifilisului. Ele îmbracă aspectul unor *macule* sau al unor *papule* infiltrate, indurate și unele și altele fiind leziuni nedureroase, neinflamatorii, de culoare roză sau roșie-închisă, arămie, diseminate sau generalizate, de obicei simetrice, bilaterale, superficiale, spontan rezolutive. Au tendința de a recidiva și de a deveni net circumscrise, pe măsură ce apar mai tîrziu. Se descriu mai multe categorii de sifilide secundare cutanate.

Sifilidele eritematoase sau *rozeola* reprezintă cele mai precoce manifestări de sifilis secundar. Apar, în medie, la 42—45 de zile de la debutul sifilomului primar netratat sau mai tîrziu, în caz de tratament insuficient.

Puseul florid apare în 2—3 zile, erupția fiind formată din *macule rotunde* sau *ovalare,* de culoare roz-pal, cu margini estompate, separate de intervale de piele sănătoasă. Aceste leziuni sînt nereliefate, fără descuamație, nepruriginoase, și dispar la vitropresiune. Erupția este diseminată electiv pe trunchi, flancuri și fețele laterale ale toracelui, fața posterioară a axilei, pe rădăcina membrelor, respectînd în general fața și gîtul.

Rozeola poate persista 1—2 luni și dispare spontan fără urme, regresînd însă rapid la tratament.

Aspecte mai particulare de rozeolă : rozeola punctiformă (mici plăci de 2—3 mm) ; rozeola urticata (bază edematoasă, ușor reliefată, de aspect urticarian, nepruriginoasă) ; rozeola granulară (mici pete congestive, granulare).

Diagnosticul diferențial al rozeolei sifilitice se face cu :

— Rujeola (debutul erupției pe față, catar oculonazal, semnul Koplik etc.).

— Rubeola (interesează fața, adenopatii multiple, mai ales la ceafă, plasmocitoză etc.).

— Mononucleoza infecțioasă (erupție generalizată în 10% din cazuri). Limfadenopatia și inflamația faringiană sînt foarte asemănătoare cu cele din sifilisul secundar. Rareori, testele serologice clasice pentru sifilis pot fi pozitive și în mononucleoza infecțioasă. Splina poate fi mult mărită. Examenul ultramicroscopic, testele de imunofluorescență elimină diagnosticul de sifilis. Prezența unor limfocite atipice pe frotiurile de sînge și testul de aglutinare eterofilă (Paul-Bunnel), care se pozitivează, permit stabilirea diagnosticului de mononucleoză.

— Erupțiile medicamentoase (aminofenazonă, acid acetilsalicilic, antibiotice etc.) sînt generalizate, interesînd fața și gîtul, au culoarea roșie-vie, sînt pruriginoase, asociate cu o anamneză edificatoare. Aceste erupții durează 8—10 zile.

— Pitiriazisul rozat Gibert are leziuni eritematoscuamoase, cu topografie caracteristică, respectînd zonele distale ale membrelor și regiunea cervicală, cu un placard inițial care precedă erupția.

— Pitiriazisul versicolor prezintă pete superficiale roșietice, alături de altele brune etc., acoperite de scuame fine, în care se evidențiază parazitul (Microsporon furfur).

Sifilidele papuloase tipice și *atipice* sînt cele mai frecvente manifestări cutanate de sifilis secundar. Ele sînt separate de erupția rozeolică printr-o fază de latență de cîteva luni. De obicei, apar între a 4-a și a 12-a lună de la debutul bolii.

Forma tipică de sifilide papuloase (fig. *13.11.* și *13.12.*) sînt *sifilidele papuloase lenticulare,* reliefate, emisferice, de 3—10 mm diametru, de culoare roză sau roșie-închisă sau arămie, acoperite de o scuamă fină, uscată, care se deslipește central, rămînînd numai periferia sub forma unui guleraș scuamos (coleretul Biett). Cel mai adesea, papulele sînt acoperite de scuame uscate, fără a forma gulerașul.

Două caractere sînt însă esențiale : indurația la palpare și absența pruritului.

Erupția papuloasă poate fi diseminată pe întreg tegumentul, inclusiv pe față și gît sau poate avea o topografie predilect regională : fața, regiunea palmoplantară sau genitală. Sifilidele palmoplantare sînt destul de frecvente (20% din cazurile de lues secundar) și pot fi papuloase, papulo-scuamoase sau papulo-keratozice (fig. *13.13.*).

Diagnosticul diferențial al sifilidelor papuloase lenticulare se face cu :

— papulele din lichen plan (turtite, roșii-violacee, ușor ombilicate, strălucitoare, pruriginoase) ;

— papulele din anumite forme de prurigo ;

— unele erupții de tip „ide", determinate de focare infecțioase dermatofitice bacteriene.

Forme particulare de sifilide papuloase :

— *Sifilidele psoriaziforme* sînt acoperite de o scuamă albă, stratificată (lipsa semnului Auspitz).

— *Sifilidele papuloase-seboreice* sînt plăci infiltrate, reliefate, acoperite de scuamo-cruste galbene-cenușii, dispuse pe frunte, în șanțul nazogenian, regiunea presternală.

— *Sifilidele papulo-erozive* apar mai ales în regiunile supuse macerării (inghinocrurală, anogenitală, axilară, submamară). Ele se erodează la suprafață, din cauza traumelor locale și a stagnării secrețiilor (fig. *13.14.* și *13.15.*).

— *Sifilidele papulo-hipertrofice* sînt localizate în regiunea genitală, inghinocrurală, în diferite alte pliuri cutanate, interfesier, axilar, interdigital plantar, fiind constituite din papule mai mari, rotunde, indurate, infiltrate, izolate sau confluate, plate, acoperite de o secreție

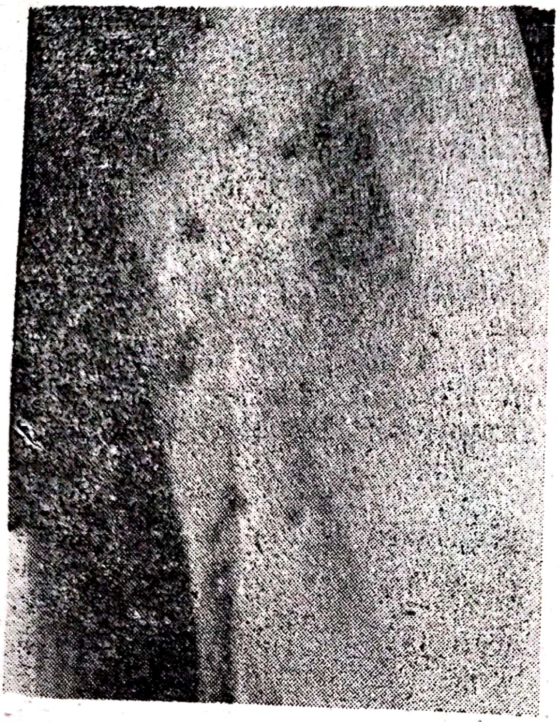


Fig. 13.11. — *Sifilide papuloase lenticulare cu guleraş Biett.*

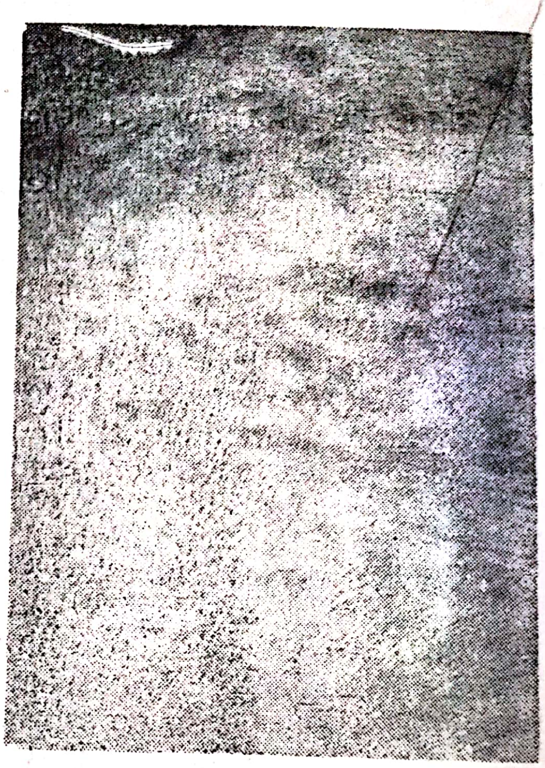


Fig. 13.12. — *Sifilide papuloase multiple la nivelul trunchiului.*

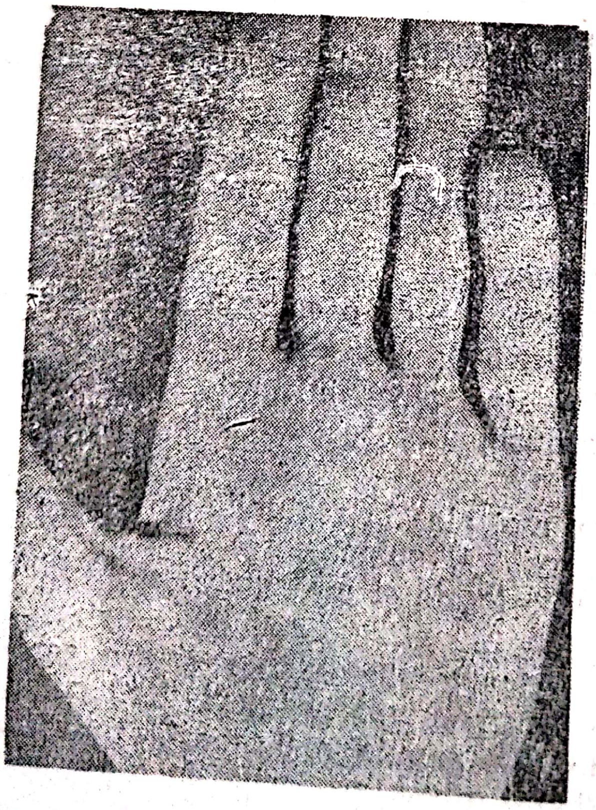


Fig. 13.13. — *Sifilide papulo-scuamoase palmare.*

purulentă, fetidă sau un depozit alb-cenușiu slăninos (fig. *13.16.* și *13.17.)*.

Diagnosticul diferențial al sifilidelor papulo-hipertrofice din regiunea genitală se face cu *condiloma acuminatum* (vegetații veneriene),

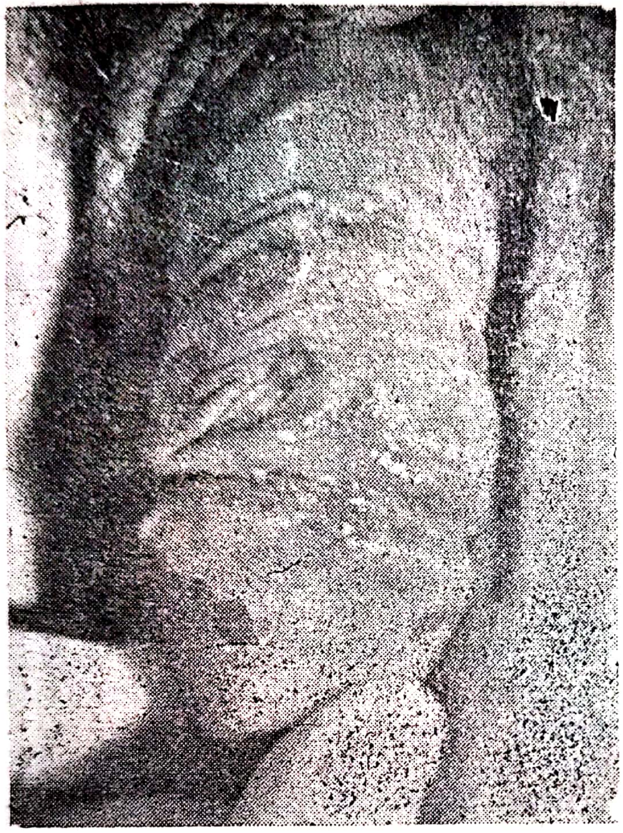


Fig. 13.14. — Sifilide erozive pe mucoasa genitală.

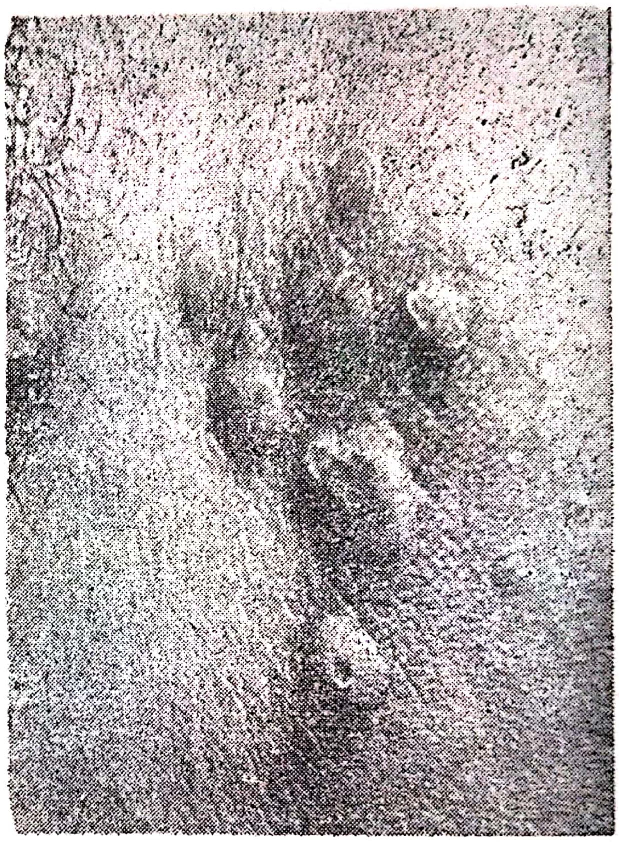


Fig. 13.15. — Sifilide papulo-erozive inghinale.

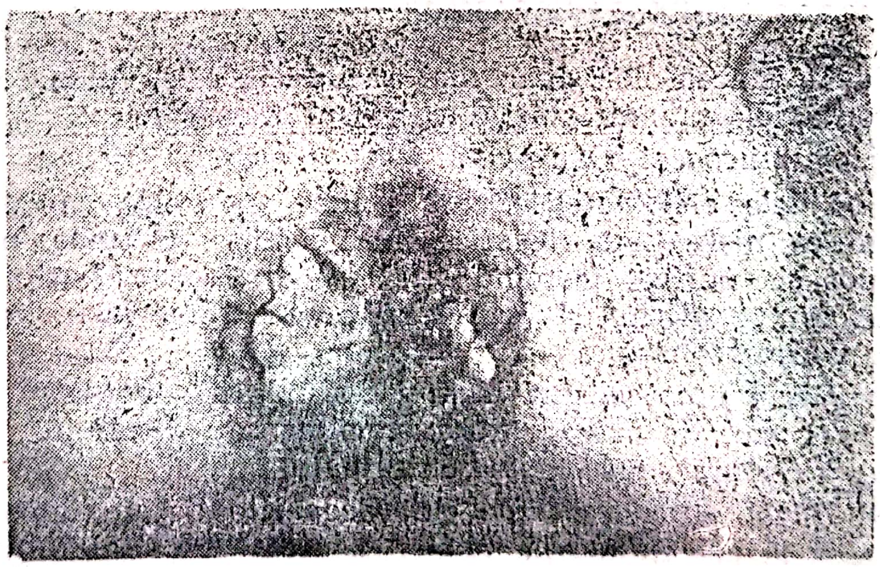


Fig. 13.16. — Sifilide hipertrofice perianale.

formații papilomatoase, proeminente, conopidiforme, brăzdate de șanțuri („în creastă de cocoș“), în timp ce sifilidele papulo-hipertrofice sînt plate *(condiloma plata)*.

— *Sifilidele foliculare* sînt localizate electiv în jurul foliculilor pilosebacei și apar într-o fază relativ tardivă a infecției secundare.

— *Sifilidele papulo-pustuloase* au localizare electivă perifoliculară, sînt mai voluminoase și acoperite de veziculo-pustule (sifilide acneiforme, variceliforme sau varioliforme).

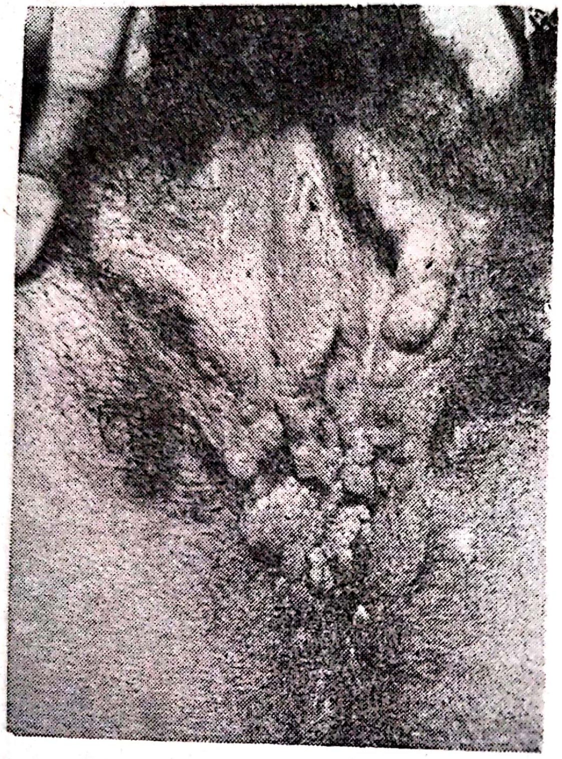


Fig. 13.17. — Sifilide papuloase hipertrofice.

— *Sifilidele pigmentare* apar în 3—4 luni de la debutul infecției sau mai tardiv, spre sfîrșitul primului an de infecție. Se dispun pe părțile laterale ale gîtului, regulat și simetric, interesînd de predilecție femeile („colierul Venerei"). Sînt constituite dintr-o succesiune de pete pigmentare, rotunde sau ovalare de cîțiva mm pînă la 1—2 cm, neconfluente, realizînd o rețea cu limite difuze, care inseră în ea o multitudine de pete albe.

— *Silfilidele ulceroase* sînt erupții tardive ale sifilomului secundar. Sînt reprezentate de ulcerații superficiale sau mai profunde, de formă rotundă sau ovalară, cu margini tăiate drept și acoperite de cruste, localizate pe trunchi, membre, în special pe cele inferioare.

13.2.3.2. SIFILIDELE MUCOASELOR

Sifilidele mucoaselor apar mai rar decît cele cutanate, dar sînt cele mai contagioase manifestări din sifilisul secundar.

Sifilidele mucoasei bucale:

— *Sifilidele eritematoase* sînt situate pe stîlpi, amigdale, istm. Se prezintă ca niște pete roșietice, mai închise, rotunde, net delimitate. Ele pot și conflua, formînd sifilidele anginoase. Leziunile secundare sifilitice pot atinge și laringele, determinînd laringita sifilitică, asociată cu voce nazonată.

— *Sifilidele erozive* sînt leziuni rotunde sau ovalare, cu diametrul pînă la 1 cm, de culoare roșie, opalină sau difteroidă. Sînt multiple, suple, nedureroase și foarte contagioase.

— *Sifilidele papulo-erozive* sînt acoperite de un depozit opalin, apar mai ales la cei expuși la iritații cronice (tutun, alcool) sau la cei cu igienă deficitară a gurii (carii dentare etc.).

— *Sifilidele papulo-hipertrofice* se localizează, mai ales, pe dosul limbii, reliefîndu-se mult la suprafața acesteia.

— *Sifilidele ulceroase* sînt manifestări mai tardive și sînt foarte contagioase.

— *Sifilidele mucoasei* *genitale* sînt localizate, la femei, la nivelul vulvei, în special pe fața internă a labiilor mari și mici, la nivelul infundibulului vaginal. La bărbat, sînt situate în șanțul balanopreputial și pe gland. Au același aspect ca și cele de pe mucoasa bucală, cele mai frecvente fiind cele erozive, roșii sau opaline. La femei, pot fi întîlnite și sifilide fisurate, cîteodată hipertrofice, sub influența gravidității sau a infecțiilor asociate.

Diagnosticul *pozitiv* al sifilidelor mucoaselor se pune pe aspectul clinic al leziunilor, în special pe caracterul lor de manifestări nedureroase, neinflamatoare, cu evoluție lentă etc.

Confirmarea diagnosticului se face cu testele serologice pentru lues, care sînt pozitive în 100% din cazuri, în acest stadiu, și în ultramicroscopia din leziunile erodate.

Diagnosticul *diferențial* al sifilidelor mucoasei bucale se face cu :

— aftele bucale (eroziuni dureroase, cu halou roșu-carmin) ;

— leziunile erozive postveziculoase din herpes (dureroase și recidivante) ;

— leziunile traumatice ;

— maladiile buloase (pemfigus vulgar, eritem polimorf bulos, maladia Dühring-Brocq etc.) ;

— leucoplazia (plăci albe, infiltrate, cu evoluție cronică, care se pot ulcera) ;

— lichenul plan bucal (leziuni albe-cenușii reticulare, care se pot ulcera).

13.2.3.3. ATINGERI ALE FANERELOR, MANIFESTĂRI GENERALE ȘI VISCERALE

Alopecia survine între 3—4 luni, pînă la a 8-a lună de la debutul infecției, forma cea mai caracteristică fiind cea de alopecie „în luminișuri“ sau „insulară“, care este patognomonică pentru lues. Alopecia poate fi însă și difuză (fig. *13.18.*), banală, fără nici un caracter particular, investigațiile serologice fiind edificatoare, pentru diagnosticul bolii. Poate atinge uneori barba, genele și sprîncenele, mai ales în jumătatea lor externă. Alopecia sifilitică este reversibilă, refacerea perilor fiind rapidă după tratament.

Atingerea unghiilor este mult mai rară. Aceasta se manifestă prin *perionixis* și *onixis* sifilitic.

Manifestările generale și viscerale sînt foarte discrete, care apar în 25% din cazuri, constînd din :

— fenomene dureroase (cefalee, dureri osteocope nocturne, uneori articulare și musculare, dureri de tip nevralgic) ;

— febră (preeruptivă, de tip remitent, putînd preceda cu o săptămînă rozeola și durînd mai multe zile) ;

— modificări sanguine (V.S.H. crescut, anemie infecțioasă hipocromă, cu granulații bazofile ale hematiilor, hiperleucocitoză cu limfocitoză).

13.3. SIFILISUL TARDIV NEINFECȚIOS

13.3.1. SIFILISUL TERȚIAR

După atingerea perioadei secundare, urmează o lungă etapă de liniște aparentă de 2—4 luni, pînă la 30—40 de ani, în cursul căreia infecția specifică continuă să persiste în organism, putîndu-se apoi exterioriza pe plan clinic, prin leziuni caracteristice profunde, distructive, circumscrise, localizate, care constituie accidentele perioadei terțiare.

Actualmente, în practica clinică, accidentele terțiare sînt destul de rar întîlnite. Se apreciază că 1/3 din sifiliticii netratați (Evian și colab.) vor face accidente terțiare, cu precădere cutanate, mai adesea și mai precoce la femei. În timp, virulența procesului infecțios luetic se atenuează progresiv, încît — chiar în lipsa tratamentului — mulți luetici nu fac obligatoriu accidente terțiare.

Terțiarismul survine ca o consecință a lipsei sau a insuficienței tratamentului și este favorizat de scăderea rezistenței organismului (infecții cronice, intoxicații, etilism).

Din cauza stării imunoalergice a organismului, în această perioadă, leziunile au un caracter infiltrativ profund, distructiv, cu evoluție spre necroză și cicatrice consecutive leziunilor. Au o localizare strictă într-o regiune unde imunitatea este mai slabă („imunitate cu goluri“).

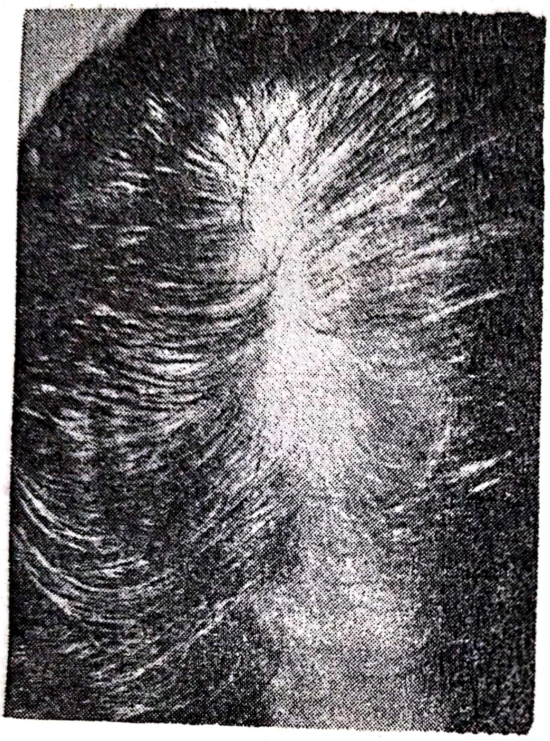


Fig. 13.18. — Alopecie difuză.

Manifestările terțiare se pot localiza la nivelul oricărui organ și în orice teritoriu în piele.

13.3.1.1. SIFILISUL TERȚIAR CUTANAT

Manifestările terțiare cutanate sînt reprezentate de *sifilide tuberculoase* (nodulare) și de *gome*.

Leziunile terțiare sînt grupate, circumscrise, de culoare roșie-arămie, indolore (*fig. 13.19.*).

Histopatologic, un caracter comun este procesul de endo-, mezo- și perivascularită, cu tromboză și necroză consecutivă (arterită și flebită) la nivelul corionului, în caz de tuberculi, sau la nivelul hipodermului, cînd este vorba de gome luetice. În jurul vaselor lezate (în caz de noduli), în dermul mijlociu și papilar, se formează un infiltrat limfoplasmocitar, cu prezența de epitelioide și gigante, foarte asemănătoare cu cele din tuberculoză, dar cu dispoziția centrală a nucleilor. Acestui infiltrat i se asociază o netă reacție conjunctivă.

Goma este o nodozitate, care se realizează prin lezarea vaselor mari din derm. Procesul de vascularită duce la trombozarea vaselor și, ulterior, la necroza țesuturilor. În jurul vaselor lezate și a masei de necroză, se produce o reacție de scleroză, asociată cu un infiltrat granulomatos.

Sifilidele tuberculoase (nodulare) sînt noduli renitenți sau duri, rotunzi, roșii-arămii, de dimensiuni variabile, de la un bob de linte la un bob de mazăre sau porumb, cu evoluție către o cicatrice „perfectă". Se pot localiza în orice regiune a tegumentului, cu precădere pe față (nas, frunte, sprîncene), în pielea capului, pe membre etc. Tuberculii se grupează în placarde de mărimi variabile, de obicei cît un pod de palmă, cu evoluție excentrică, cu cicatrizare în partea centrală și extindere spre periferie (sifilide circinate excentrice). Reapriția lor în cicatricele de sifilis este excepțională, spre deosebire de cicatricele din lupusul tuberculos, unde recidiva lupusului în cicatrice este frecventă.

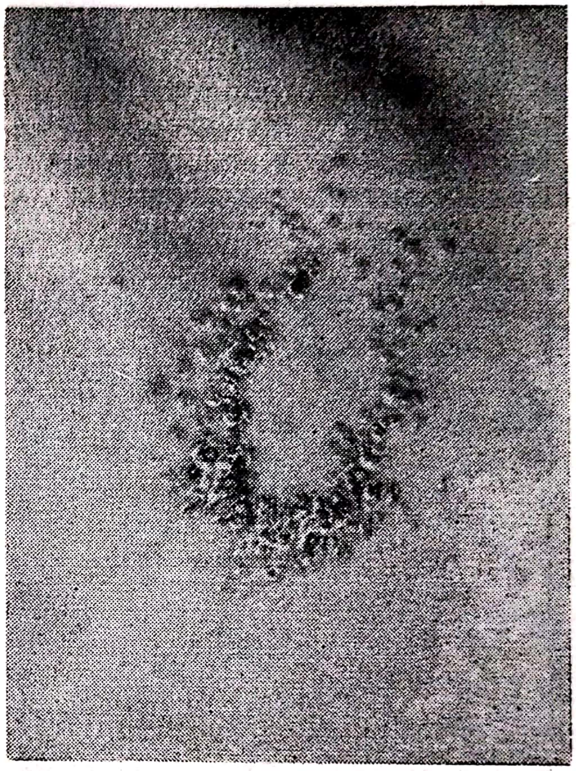


Fig. 13.19. Sifilide tuberculoase dispuse corimbiform.

Gruparea tuberculilor sifilitici poate îmbrăca aspecte din cele mai diverse : „șirag de perle" (sifilide inelare sau orbiculare), segmente de cercuri izolate sau continue (sifilide arciforme sau policiclice), cercuri concentrice (fig. *13.20.*) sau de aspect corimbiform (fig. *13.19.*).

După evoluția nodulilor, se descriu sifilide tuberculoase uscate (evoluează spre resorbție) și ulcerate (evoluează spre tuberculi sifilitici în primul caz, iar în al doilea caz spre ulcerație).

Sifilidele tuberculoase uscate trebuie diferențiate de lupusul tuberculos plan, care nu ulcerează și care prezintă noduli lupici roșii-gălbui, de consistență moale, cu dispoziție neregulată, lăsînd cicatrice interstițiale „imperfecte", în care pot să apară noduli de recidivă.

De asemenea, se diferențiază de lepră, în care tuberculii (leproamele) au dimensiuni mari, cu localizare mai ales la față, sprîncene, lobulul urechilor, asociați cu alopecia sprîncenelor și a pielii capului. Leziunile se pot însoți de anestezie locală și regională, fiind absentă mai ales sensibilitatea termică.

Sifilidele tuberculo-ulceroase trebuie diferențiate de lupusul tuberculos ulcerat, care are ulcerații cu margini neregulate, decolate, cu fundul murdar, anfractuos, margini livide și evoluție foarte trenantă.

Goma se prezintă ca o nodozitate ovală sau rotundă circumscrisă, de mărimea unei alune sau nuci, la început dură, care apoi se ramolește și se ulcerează. Pe tegumente, se localizează în orice zonă, mai frecvent pe gambe (42% din cazuri). Goma luetică trece prin 4 stadii de evoluție : cruditate, ramolitie, ulcerație, cicatrizare. Durata leziunii este de 1½—3 luni. În faza de ulcerație, are anumite caractere specifice : margini rotunde sau ovalare, tăiate drept, culoare roșie-arămie, fundul curat acoperit de resturile alb-gălbui ale burbionului.

În faza de cruditate, diagnosticul diferențial se face cu goma tuberculoasă (are alte zone predilecte de analizare), cu vasculitele alergice nodulare (eritem indurat, eridem nodos etc.), cu sarcoidele dermo-hipodermice (persistă indefinit și dispar fără a ulcera), cu tumorile conjunctive (fibrom, lipom).

În faza de ulcerație, goma luetică trebuie diferențiată de goma tuberculoasă (ulcerație cu margini neregulate, deslipite, care lasă o cicatrice neregulată), cu gomele actinomicozice (ulcerații fistuloase, din care iese un puroi cu grăunți caracteristici), cu ulcerul cronic pe teren varicos, cu gomele sporotricozice (lojete multiple localizate de-a lungul traiectelor limfatice).

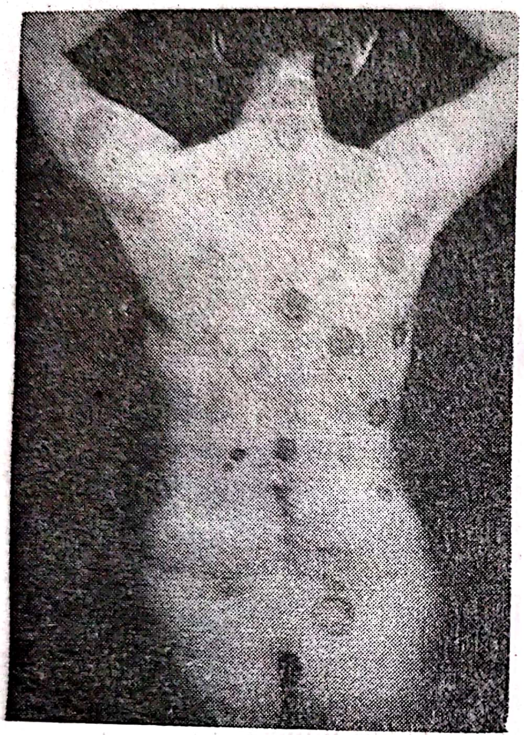


Fig. 13.20. — Sifilide tuberculoase sesundo-terțiare în cercuri concentrice.

13.3.1.2. MANIFESTĂRI TERȚIARE ALE MUCOASELOR

Acestea sînt localizate, mai ales la nivelul cavității bucale, limbă, bolta palatină sau pe amigdale.

La *limbă*, manifestările terțiare se prezintă sub formă de gome solitare, mai rar sub formă de infiltrate terțiare difuze.

Pe *bolta palatină*, sifilisul terțiar se manifestă sub formă de gome solitare, care interesează palatul moale și care — prin ulcerații — determină defecte anatomice locale, cu perforația palatului și consecutiv tulburări de deglutiție sau de fonație (fig. 13.21.).

La *buze*, sifilisul terțiar ia aspectul de sifilide tuberculoase.

La *nas,* pe *amigdale* pot să apară gome luetice, care pun problema unui diagnostic diferențial cu limfosarcomul sau cu spinaliomul.

Organele genitale sînt rar afectate de terțiarism. La bărbat, poate să apară orhita gomoasă.

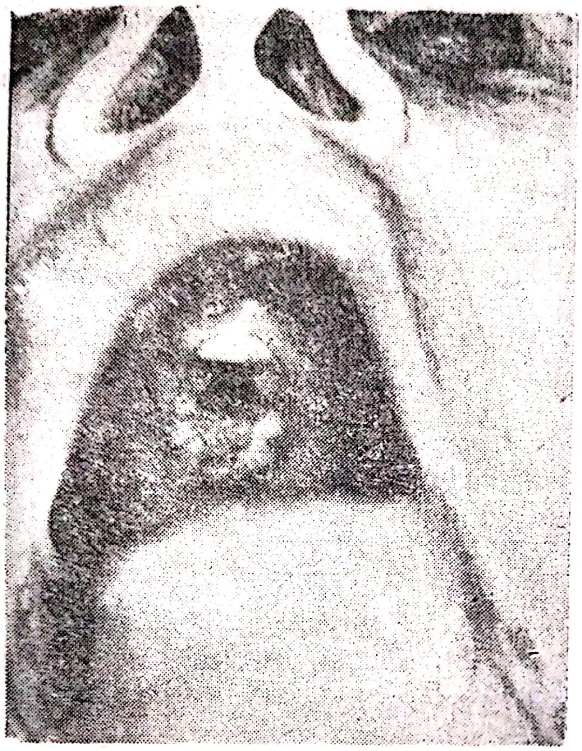


Fig. 13.21. — Gomă ulcerată a palatului.

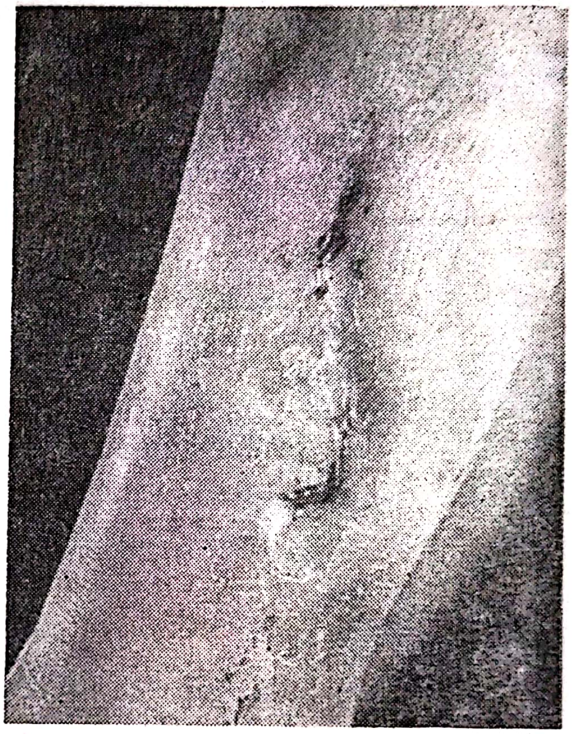


Fig. 13.22. — Osteomielită gomoasă.

13.3.1.3. MANIFESTĂRI TERȚIARE OSTEO-MIO-ARTICULARE

Osteoperiostita plastică afectează oasele lungi, mai ales tibia, producînd o hiperplazie osteoperiostică, cu îngroșări neregulate, mai ales ale diafizei oaselor lungi.

Osteoperiostita și *osteomielita gomoasă* afectează atît oasele lungi, cît și cele late. Subiectiv, se traduc prin dureri osteocope nocturne (fig. *13.22.*).

Goma oaselor nasului duce la leziuni distructive, care deformează arhitectonica nasului cu înfundarea rădăcinii („nas în șa“) sau cu distrugerea oaselor proprii („nas în lorgnetă“).

Artroluesul tardiv, afectarea articulațiilor de procese terțiare, interesează mai ales articulațiile sternocostale, mandibulare și genunchiul.

13.3.1.4. SIFILISUL TERȚIAR VISCERAL

Pe primul plan, în ordinea frecvenței și importanța lor, se situează *aortita sifilitică* și *arterita sifilitică,* apoi *tabesul* și *paralizia generală progresivă* etc.

Alte manifestări terțiare pot afecta ochiul, determinînd o *nevrită optică* (urmate de cecitate) sau *keratită* (opacifierea corneii).

13.3.1.5. SIFILISUL LATENT TARDIV

Această formă este asimptomatică, din punct de vedere clinic, cu antecedente specifice sigure, cu reacții serologice pozitive sau parțial pozitive, cu L.C.R. negativ, și cu cordul și aorta normale.

Sifilisul latent poate fi recent, cînd survine în primii 2 ani de la începutul infecției, sau tardiv, cînd este vorba de o latență care a depășit această perioadă.

13.4. SIFILISUL CONGENITAL

În noua terminologie, denumirea de sifilis congenital a înlocuit pe cea de sifilis ereditar, impropie din punct de vedere nozologic, deoarece sifilisul congenital nu este practic decît o boală infecțioasă, care se transmite pe cale transplacentară de la mamă (cu sifilis recent evolutiv) la fătul său.

În țara noastră, ca și în alte țări, cu o legislație modernă și o bună organizare medico-sanitară antiveneriană, prin măsurile de prevenire și tratament precoce cu penicilină a tuturor bolnavilor cu sifilis, a scăzut simțitor morbiditatea generată prin sifilis.

Pe de altă parte, examenele medicale și serologice prenupțiale, ca și cele periodice obligatorii, clinice și serologice, ale gravidelor reprezintă un filtru sistematic pentru depistarea optimă, cu indice ridicat de frecvență a sifilisului genitorilor și realizarea unui tratament preventiv al sifilisului congenital.

Într-adevăr, penicilinoterapia corectă în timpul graviditășii garantează, cu extrem de rare excepții, procrearea produsului de concepție, fără riscul unei infecții specifice. Astfel, se explică de ce în țara noastră și în alte țări, cu structură avansată sanitară, sifilisul congenital a diminuat considerabil, apărînd excepțional cazuri sporadice de sifilis virulent congenital precoce, consecință a unei gravidități nedeclarate și în imposibilitate de control și tratament venerologic sau de infecție tardivă în timpul graviditășii etc. Asemenea cazuri sînt foarte rare și decurg din riscul pe care îl prezintă anumite persoane, care scapă controlului medical periodic. În țările cu legislații și condiții sanitare deficitare, sifilisul congenital face parte din patologia pediatrică curentă și uneori foarte gravă.

Dată fiind gravitatea cazurilor de sifilis congenital, subiectul merită o atenție deosebită atît din punct de vedere al patologiei generale, al tabloului clinic actual, care îmbracă adesea forme monosimptomatice înșelătoare, cît și al tratamentului, care în sifilisul congenital precoce, foarte virulent, trebuie să fie foarte prudent, pentru a evita reacțiile cu consecințe foarte grave.

13.4.1. PATOLOGIA GENERALĂ A SIFILISULUI CONGENITAL

Problema cea mai importantă, din acest punct de vedere, este aceea de a ști care este ponderea unuia sau altuia dintre genitori în transmiterea infecției sifilitice la produsul lor de concepție.

Rolul mamei. În lumina datelor actuale, rolul principal, aproape exclusiv, îi revine mamei, tatăl jucînd un rol indirect prin îmbolnăvirea prealabilă a mamei.

Perioada cea mai periculoasă pentru transmiterea unei infecţii luetice grave pe cale transplacentară o reprezintă sifilisul recent al mamei, în special primul an al infecţiei sifilitice. Cu scurgerea anilor, chiar în absenţa unui tratament, acest risc scade.

Astfel, sarcina ia sfîrşit prin naşterea unui făt mort sau prin naşterea unui copil cu manifestări severe de sifilis congenital precoce (uneori aparent sănătos), cînd se află în stadiul primar sau secundar al bolii şi nu a efectuat nici un tratament.

Dacă mama a fost infectată în ultimele 2 luni de sarcină, înainte de realizarea unei septicemii spirochetice în organismul mamei, este posibil ca nou-născutul să nu prezinte nici un semn clinic sau serologic de sifilis, dar el este desigur infectat, deoarece treponemele se răspîndesc în organism înainte de instalarea perioadei secundare şi pot traversa cu uşurinţă şi bariera placentară, permeabilă pentru ele în această etapă. Aceşti copii, în aparenţă sănătoşi, pot face un sifilis congenital tardiv.

Dacă sarcina survine la o bolnavă aflată în stadiile avansate de sifilis latent tardiv, copilul se poate naşte cu sifilis congenital manifest sau poate fi normal şi neinfectat cu sifilis.

Femeile aparent sănătoase, fără manifestări clinice, dar cu sifilis latent tardiv, serologic pozitiv, dintre care unele au contractat boala prin intermediul lichidului spermatic al partenerilor lor netrataţi, pot da naştere la copii sănătoşi. după cum pot da naştere şi la copii cu sifilis congenital precoce, mai adesea însă nasc copii aparent sănătoşi, care vor putea face în cursul vieţii un sifilis congenital tardiv.

În privinţa perioadei sarcinii, cînd se face infecţia transplacentară a fătului, s-a afirmat că treponemele nu ar putea să traverseze vilozităţile choriale înainte de luna a V-a a gravidităţii. Placenta începe să se formeze în luna a III-a a sarcinii, dar pînă în luna a V-a ea s-ar comporta ca o veritabilă cuirasă, care împiedică treponemele să treacă în circulaţia fetală şi să infecteze produsul de concepţie. Acest obstacol anatomic, cu rol de filtru perfect faţă de invazia treponemică a fătului este reprezentat de structura trofoblaştilor, în special de membrana celulară a acestor vilozităţi choriale, respectiv de stratul Langhans şi de cel plasmodial subiacent. După 4—5 luni de sarcină, modificările morfofuncţionale involutive, care apar la acest nivel, fac placenta permeabilă pentru treponeme, iar organismul fetal, de aci înainte, este foarte expus la infecţia luetică.

Experienţa clinică a relevat că infectarea fătului se produce de la începutul celei de-a IV-a luni de sarcină sau după 18 săptămîni de gestaţie.

În spiritul vederilor mai sus exprimate, sînt invocate modificările histologice şi prezenta de numeroase *T. pallidum* atît în zona maternă a placentei, cît şi în cea fetală, după cea de-a VI-a lună, relevîndu-se în acelasi timp absenţa *T. pallidum* şi a modificărilor specifice în placenta fetală înaintea acestui termen şi a modificărilor involutive morfofuncţionale ale trofoblaştilor. Pe de altă parte, se ştie că invazia treponemică a fătului se soldează după această dată cu numeroase avorturi placentare, care sînt de natură luetică, avorturile survenite în primele luni ale sarcinii, altădată abuziv atribuite sifilisului, sînt excepțional de această natură.

Dacă, în lumina concepțiilor clasice, invazia treponemică a fătului este limitată la cea de-a doua parte a graviditătii, în spiritul vederilor actuale ea pare a fi mult mai precoce, odată cu formarea placentei deciduale, dar această invazie treponemică nu ar antrena întotdeauna manifestări patologice, din cauza imaturității imunologice a fătului. Pentru acest fapt, se și preconizează instituirea tratamentului preventiv al sifilisului congenital, în perioada de graviditate cît mai apropiată de începutul sarcinii, respectiv a efectuării unei serii de penicilină în timpul celei de-a III-a luni de graviditate.

Intensitatea infecției materne determină și gravitatea manifestărilor fetale. Astfel, o septicemie treponemică a mamei are ca urmare o masivă invazie a fătului, cu următoarele posibilități :

— avorturi spontane cu începere din luna a VI-a a sarcinii ;

— feți morți înainte de termen, expulzați mai mult sau mai puțin macerați și în anasarcă, urmați de o enormă placentă îngroșată și scleroasă.

Dacă infecția mamei este ceva mai puțin virulentă, copilul se naște prematur în a 7-a sau a 8-a lună sau se naște la termen, prezentînd de la naștere sau în cursul primilor 2 ani de viață, manifestări specifice, care se încadrează în sifilisul congenital precoce.

Cînd infecția luetică a mamei este ceva mai atenuată, se poate transmite fătului o infecție sifilitică, care se manifestă pe plan clinic mai tîrziu, după 2—5 ani, în a doua copilărie sau la pubertate și chiar spre 30 de ani, ca sifilis congenital tardiv. După unele date statistice mai vechi (Huriez, 1963), sifilisul congenital precoce virulent reprezintă un coeficient foarte mic de numai 1,5% din totalul cazurilor de sifilis congenital, în timp ce sifilisul congenital tardiv cu manifestări clinice reprezintă 72% din cazuri, iar sifilisul congenital pur serologic reprezintă 26,5% din cazuri.

Moștenirea paternă. Transmiterea infecției sifilitice direct de la tată, mama rămînînd sănătoasă, este o ipoteză mai veche, dar această posibilitate este pusă la îndoială de sifiligrafi. Transmiterea sifilisului patern, potrivit acestei concepții, ar consta într-o infecție ovulară sau germinativă. Spirochetele libere în lichidul spermatic s-ar strecura în ovul, lipite de capul spermatozoidului, odată cu penetrarea corpului acestuia în ovul.

Infecția ovulară s-ar putea realiza teoretic, fie după expulzia ovulului din foliculul de Graaf și ieșirea lui la suprafața ovarului, loc unde se petrece fecundarea, fie ceva mai tîrziu, după fixarea oului pe mucoasa uterină, în momentul nidării, cînd acesta rămîne timp de o săptămînă parțial descoperit, neîmbrăcat de caducă. Acesta este al doilea moment, în care treponemele pătrunse în cavitatea uterină, cu ocazia unui act sexual, pot infecta produsul de concepție, la izvorul vieții sale. Se pune problema dacă oul infectat cu *T. pallidum* este susceptibil să trăiască și să se dezvolte.

O serie de fapte de analogie cu ceea ce se petrece în spiriloza găinilor, în infecția cu spirili a oului de *Ornithodorus moubata* aduc argumente în spiritul acestei posibilități.

Împotriva unui sifilis germinativ, teoretic posibil, pledează însă extrema raritate a avorturilor sifilitice ovulare, din primele luni ale gravidității (0,78%), marea majoritate a avorturilor cu această etiologie fiind avorturi placentare, după luna a V-a de graviditate. Se mai relevă că și aceste excepționale avorturi de natură luetică din primele luni ale sarcinii ar fi mai degrabă determinate de o endometrită sifilitică a mamei.

Degos arată că există cazuri de sifilis autentic la copiii născuți din mame aparent vindecate, seronegative sau chiar care nu au avut niciodată sifilis, în timp ce tatăl este purtătorul unui sifilis anterior cunoscut sau latent seropozitiv, care ridică problema unei probabile infectări directe și izolate a ovulului prin *T. pallidum* de proveniență paternă.

Dacă aceste considerații lasă deschisă problema unei directe posibilități de transmitere germinativă paternă a sifilisului, este indiscutabil că infecția mamei pe cale transplacentară reprezintă izvorul principal al sifilisului congenital.

De aici, decurg măsurile de profilaxie a acestei grave forme de sifilis, care trebuie să fie îndreptate în primul rînd spre tratamentul cît mai precoce al gravidelor luetice. Nici genitorii paterni nu trebuie ignorați, din acest punct de vedere, chiar dacă ei nu ar avea decît rolul indirect, de prealabilă infectare a mamei.

13.4.2. CLINICA SIFILISULUI CONGENITAL

13.4.2.1. SIFILISUL CONGENITAL PRECOCE

Manifestările clinice ale sifilisului congenital precoce sînt superpozabile celor din etapa secundară a sifilisului dobîndit. Caracterul și prognosticul grav al acestei forme de sifilis se explică prin masiva infecție cu *T. pallidum,* pe cale hematogenă, transplacentară, cu infecție generalizată de la început și care evoluează pe un organism în plină dezvoltare, cu slabe posibilități de apărare și o imaturitate a sistemului imunocompetent.

Imunitatea și alergia, în această formă de sifilis, nu urmează drumul obișnuit întîlnit în sifilisul dobîndit, iar pe planul manifestărilor clinice leziunile de tip secundar se intrică cu alte leziuni, care le apropie ca aspect de cele de tip tardiv.

Atingînd de timpuriu un organism foarte tînăr, infecția sifilitică afectează unele organe în chiar momentul dezvoltării lor, fapt ce explică o serie de distrofii generale și parțiale, care se relevă mai tîrziu.

Sifilisul congenital precoce prezintă *semne de certitudine* și semne de *probabilitate.*

Dintre semnele de certitudine, se vor descrie mai întîi manifestările cutaneomucoase, apoi cele osoase și viscerale. De obicei, manifestările cutaneomucoase sînt foarte evocatoare și atrag în prmiul rînd atenția.

Manifestările cutanate. *Pemfigusul palmoplantar*, cu prognostic grav, apare de la naştere sau la cîteva zile după naştere, sub forma unor bule cu conţinut lichid serosanguinolent, în care abundă *T. pallidum*. După ruperea bulelor, eroziunile rămase se acoperă de cruste brune, hematice (*fig. 13.23.*).

Pemfigusul sifilitic se deosebeşte de cel epidemic, streptococic, întrucît acesta din urmă apare ceva mai tîrziu, se localizează pe trunchi şi membre şi respectă regiunea palmoplantară.

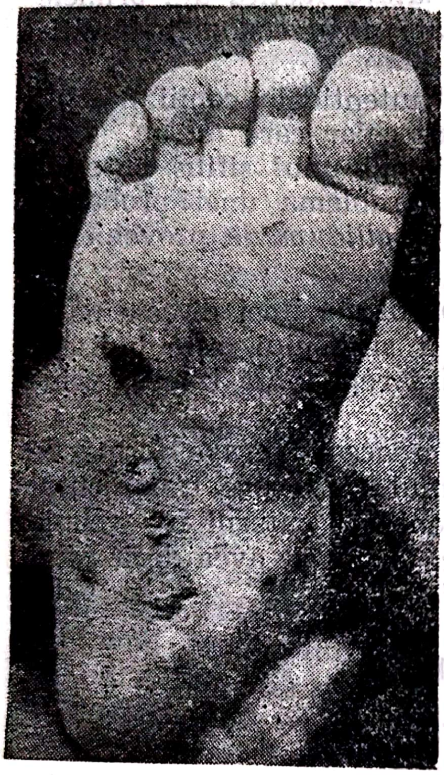


Fig. 13.23. — Pemfigus sifiltic, leziuni plantare.

Sifilidele se prezintă sub forma unor elemente eruptive cutanate, maculoase rozeoliforme sau papuloase, arămii, predominant la plici şi în jurul orificiilor (gură, anus), unde au un aspect papulo-eroziv sau fisurar. Sifilidele rozeoliforme sau eritomato-papuloase apar de la 2 săptămîni la 2 luni de la naştere şi sînt diseminate simetric pe trunchi. Mai tîrziu, pot apărea sifilide papuloase, asemănătoare celor din perioada secundară a sifilisului dobîndit, papulo-hipertrofice în regiunea genitală, mai rar papulo-pustuloase etc.

Un aspect caracteristic sifilisului congenital precoce îl reprezintă *sifilida infiltrativă difuză*, localizată peribucal, dar şi perianal. Tegumentul în zonele interesate ia un aspect lucios, edematos, infiltrat, rigid şi neextensibil, fapt care în urma mişcărilor provoacă fisuri adînci perpendiculare pe orificiu. După vindecare, în locul acestor fisuri, rămîn cicatrice liniare, albe, radiare, descrise de Parrot, care vor constitui un stigmat de sifilis congenital.

Manifestări mucoase. *Coriza sifilitică bilaterală*, cu apariţie precoce, cam după două săptămîni de la naştere, se caracterizează prin interesarea mucoasei nazale, care este erodată şi acoperită de o secreţie groasă, semipurulentă şi hemoragică; uscarea acestei secreţii dă naştere la cruste, care pot astupa orificiul nazal, făcînd dificilă respiraţia nou-născutului, în timpul suptului. Secreţiile sînt pline de *T. pallidum* şi extrem de infecţioase. Adesea, este interesată şi *mucoasa laringiană*, în procesul specific, manifestare care se traduce printr-un timbru răguşit. Uneori, este interesată şi *mucoasa faringiană*.

Coriza sifilitică se deosebeşte de o coriză banală, prin faptul că aceasta din urmă prezintă o secreţie mai fluidă şi apare mai tîrziu.

Atingeri osoase. Acestea sînt adesea asociate celor cutaneo-mucoase. Ele au o frecvenţă de 70—80% din cazurile de sifilis congenital precoce, fapt care justifică efectuarea de radiografii complete ale copilului suspect de sifilis congenital. Sînt interesate oasele late, dar mai ales cele lungi.

Craniotabesul, evidenţiat din primele luni după naştere, constă în persistenţa oaselor moi, cartonoase ale cutiei craniene şi prelungirea stării de dehiscenţă a suturilor craniene. Din această cauză, craniul suferă deformări, interesînd fie zona frontală (bosă frontală proeminentă), fie pe cea parietală sau occipitală.

Osteocondrita diafizo-epifizară se caracterizează prin interesarea metafizei, a cartilajului de conjugare, foarte bine vascularizat, care se impregnează masiv cu *T. pallidum*, producînd leziuni şi perturbări în procesul de osificare. Osteocondrita oaselor lungi este cel mai adesea întîlnită la membrele superioare, la extremitatea distală a humerusului, mai rar la cea inferioară. Leziunile sînt de obicei simetrice, bilaterale, existînd de la naştere şi prelungindu-se pînă la 5 luni. Iniţial, apare o lărgire a liniei epifizare. Radiologic, metafiza în loc să se vadă ca o linie netă, precisă, apare neregulată, sinuoasă, cu dinţături care pătrund în epifiză, în timp ce o zonă clară o separă de diafiză.

Într-un grad mai accentuat de osteocondrită, care are la bază un proces infiltrativ important, legătura dintre diafiză şi epifiză slăbeşte, producîndu-se o adevărată fractură, în plină metafiză decalcifiată. Clinic, se manifestă sub aspectul denumit pseudoparalizia Parrot, care apare la 3—4 săptămîni de la naştere şi se caracterizează printr-o impotenţă funcţională de natură algică. Copilul nu poate mişca singur mîinile, din cauza durerilor provocate de fractură, iar mobilizarea pasivă este şi ea foarte dureroasă. Membrele superioare atîrnă inerte, flaşte, braţele sînt în rotaţie internă, iar mîinile în pronaţie. Atitudinea de inerţie a membrelor sugerează o paralizie, care nu există, întrucît copilul poate mişca degetele. De asemenea, nu prezintă tulburări de sensibilitate.

Diagnosticul diferenţial se face cu paralizia din poliomielită, care apare însă după 4 luni, sau cu paralizia obstetricală, determinată de elongarea plexului brahial, în urma manevrelor chirurgicale, care apare imediat după naştere.

Pseudoparalizia Parrot mai ridică probleme de diagnostic diferenţial radiologic. Aspectul radiologic osos, la debut, nu este specific pentru sifilis, putîndu-se observa în toate cazurile de denutriţie gravă şi în rahitism.

Confirmarea diagnosticului se bazează pe evidenţierea *T. pallidum* la nivelul leziunilor cutaneomucoase şi pe reacţiile serologice.

Osteoperiostita sifilitică interesează îndeosebi oasele lungi şi mai rar cele plate, traducîndu-se prin îngroşarea suprafeţei osului, care se evidenţiază radiologic şi care poate deforma osul atins. Localizarea cea mai frecventă, de un aspect special, o prezintă tibia, a cărei creastă şi faţă anterioară devin proeminente şi recurbate în formă de „iatagan".

Osteita şi *osteomielita sifilitică* se caracterizează prin leziuni osteogomoase, distructive, cu apariţia de cavităţi lacunare, rotunde, aşezate fie la suprafaţa osului, fie în plină masă osoasă, putînd interesa şi măduva osoasă, cu determinarea unei osteomielite sifilitice.

Manifestări viscerale. Hepatosplenomegalia, prezentă în 2/3 din cazuri, reprezintă un semn patognomonic de sifilis congenital precoce. Splenomegalia precoce, înainte de 3 luni, are o valoare diagnostică deosebită. Hepatomegalia se poate asocia cu un grad redus de icter, mai rar cu un sindrom hemoragic.

Hidrocelul bilateral se caracterizează prin ireductibilitate și poate fi asociat uneori cu orhita scleroasă.

Hidrocefalia (discretă), *sindromul meningian*, *sindromul nefrotic* (albuminurie), *tumefierea inflamatorie a unei articulații* (cot, genunchi) apar mai rar.

Alte manifestări. În majoritatea cazurilor, există o *anemie hemolitică* autolimitată, care se asociază cu o *leucocitoză* cu mononucleare.

Rareori, există o *anemie aplazică* sau *eritroblastică* cu mielemie, realizînd sindromul Van Jacks-Luzet sifilitic.

În 50% din cazuri, se întîlnesc *modificări ale L.C.R.*, uneori reacții meningiene albumino-limfocitare, dar manifestările clinice propriu-zise ale sistemul nervos central sînt mult mai rare.

Semne generale: febră variabilă, atrepsie, dispnee.

Semne de probabilitate (nu sînt strict caracteristice sifilisului congenital precoce) : faciesul senescent (copilul are un aspect de îmbătrînire a feței, cu piele flască și cu riduri) ; greutate subnormală, anorexie asociată cu vărsături persistente ; malformații congenitale prin deformații ale craniului și ale feței (craniu natiform, hidrocefalie, frunte olimpiană, buză de iepure) și ale membrelor inferioare (picioare strîmbe).

J. Maleville arată că după intensitatea și gruparea leziunilor se pot distinge 2 *mari aspecte* ale acestei forme de sifilis :

— *sifilisul congenital major polivisceral*, care nu pune probleme dificile de diagnostic, chiar în absența unui sifilis recent evolutiv al mamei ;

— *sifilisul congenital paucisimptomatic*, cu localizare izolată sau predominantă, care pune probleme de diagnostic diferențial cu o erupție buloasă a nou-născutului, cu o malnutriție sau cu o hepatită infecțioasă, în particular cu boala cu incluziuni citomegalice.

13.4.2.2. SIFILISUL CONGENITAL TARDIV

Acesta include manifestările care apar după vîrsta de 2—5 ani pînă la 25—30 de ani. Prin caracterul leziunilor, se aseamănă cu sifilisul terțiar. Practic, nu este contagios.

Sifilisul congenital tardiv poate rămîne complet latent, fără alte manifestări decît serologia pozitivă, într-un coeficient ridicat de cazuri, latență care poate fi inopinat întreruptă de accidente clinice specifice. Manifestările cuprind 3 grupe: *sifilidele tuberculoase* și *gomele*, care sînt leziuni evolutive de sifilis terțiar ; *stigmatele* propriu-zise sau *sechelele* după leziuni active ; *distrofiile* generale sau parțiale, cele mai cunoscute fiind cele dentare.

Leziuni evolutive (echivalente sifilisului terțiar) :

— Pe tegumente și pe mucoase, apar *sifilide tuberculoase*, uscate sau ulcerate, grupate, circinate, sau *gome*, care se pot localiza pe orice porțiune de piele. Gomele de la nivelul cavității bucale sînt frecvent localizate pe vălul palatin, ducînd la *perforarea palatului osos,* element clinic care sugerează pregnant diagnosticul de sifilis congenital.

— ***Leziunile osoase*** pot să apară în orice părți ale scheletului, dar preferențial apar pe oasele proprii și cartilajele nasului, prin procese osteogomoase distructive, care lasă în urma lor deformări indelebile. În raport cu sediul procesului osteogomos, apar și deformațiile caracteristice. Astfel, dacă goma afectează oasele proprii de la baza nasului, se produce o înfundare a rădăcinii nasului, sub spina frontalului, iar lobulul nasului împreună cu orificiile narinare se ridică în sus, realizîndu-se aspectul de „nas în șa" (fig. *13.24.).* Dacă nu sînt atinse în întregime oasele proprii ale nasului, se realizează forma de „nas în picior de ceaun".

Distrugerea septului cartilaginos la nivelul inserției pe osul nazal, cu formarea unei cicatrice scleroase, lobulul fiind tras înăuntru, produce deformarea denumită „nas în lornietă" sau „în binoclu". Afectarea atît a cartilajului, cît și a oaselor nasului, determină nasul în „cioc de papagal" sau nasul complet turtit.

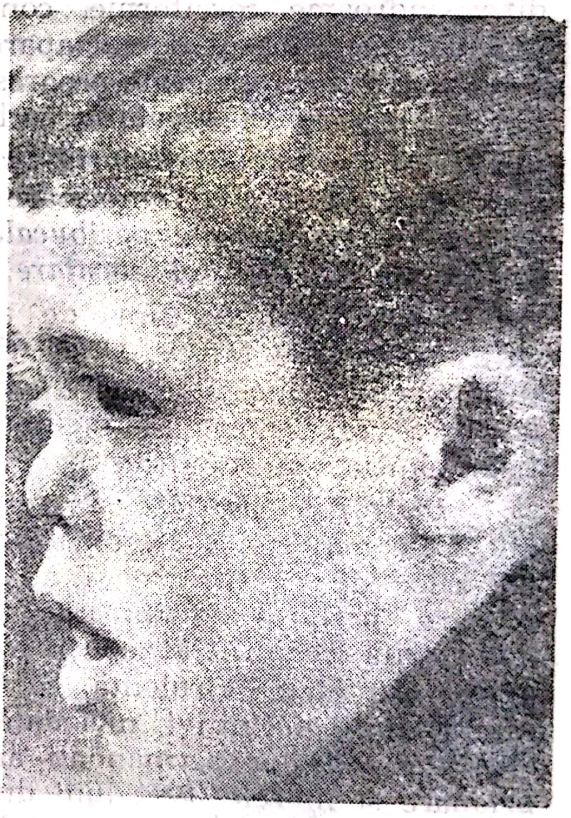


Fig. 13.24. — Nas în „șa".

Se mai pot întîlni și alte manifestări osoase cu caracter de terțiarism, și anume: osteoperiostita plastică, „tibia în iatagan", osteoperiostita și osteomielita gomoasă.

Semnul Higoumenakis constă într-o îngroșare neregulată și lărgirea porțiunii sternoclaviculare a claviculei, ca și a protuberanței mandibulare.

— ***Hidartrozele***, uni- sau bilaterale, cu deformația Clutton au o evoluție cronică, insidioasă, simulînd o tumoare albă, fiind localizate de obicei la genunchi, foarte rar la articulația cotului sau la alte articulații, cu serologie pozitivă în lichidul sinovial, ca și în sînge. Leziunile nu cedează la penicilină, ci la steroizi intraarticular.

— ***Keratita parenchimatoasă*** este cea mai frecventă atingere oculară. Este urmată de scleroză interstițială și opacifierea corneii, cu aspect de sticlă mată, care duce la cecitate, dacă este foarte importantă. Keratita interstițială apare cel mai adesea în preajma pubertății și poate deveni bilaterală. Este gravă, deoarece tratamentul specific este ineficient. Corticoterapia topică, sub formă de colir, scurtează însă evoluția și diminuă sechelele, dar recidivele sînt frecvente și necesită un susținut control oftalmologic. Studii recente au sugerat că *T. pallidum* poate persista mulți ani în umoarea apoasă, în cazurile de keratită interstițială, cu toată terapia sistemică aplicată.

— *Corioretinita pigmentară* și *nevrita optică* pot fi urmate de cecitate.

— *Tulburări auditive.* Poate fi interesată urechea mijlocie și cea internă. Leziunile urechii mijlocii încep în prima copilărie, cu o otită cronică, supurativă, avînd drept consecință în timp perforarea timpanului, distrugerea osișoarelor și pierderea auzului. Afectarea bilaterală a urechii interne și, respectiv, a nervului acustic, fie printr-un proces de nevrită parenchimatoasă a traiectului periferic, fie central la nivelul celui de-al IV-lea ventricul, este o manifestare puțin obișnuită a bolii, care poate debuta în preajma pubertății și chiar mai tîrziu, ducînd rapid la surditate, antrenînd în timp și mutitatea.

O serie de manifestări oculare (keratită interstițială), acustice, articulare (hidartroză) etc., nu răspund la tratamentul cu penicilină singură, adesea fiind necesar tratamentul topic și general cu corticoizi, pentru a opri progresia bolii. Mulți cred că aceste manifestări, ca și altele, reprezintă fenomene de hipersensibilitate întîrziată mai curînd, decît procese provocate de implicarea pur treponemică infecțioasă.

— *Manifestările nevropsihice* sînt aceleași, ca în sifilisul dobîndit: sindroame coreiforme, convulsive, paralizii nervoase, fenomene meningiene. Tabesul dorsal apare mult mai rar decît în sifilisul dobîndit, dar paralizia generală progresivă este mai frecventă.

— *Leziuni testiculare:* orhită gomoasă și sclerogomoasă.

Stigmatele propriu-zise sînt *leziuni cicatriceale* sau *sechele*, după procese active anterioare de sifilis congenital tardiv. În acest grup, intră *cicatricele peribucale* sau *lombofesiere*, după sifilide infiltrative, ca și *sechelele oculare, auditive* descrise mai sus etc.

Distrofiile sînt, de asemenea, manifestări semnificative de sifilis congenital tardiv. Unele sînt de ordin general și au la bază perturbări endocrino-metabolice, cu interesarea sistemului osos și muscular și se traduc, pe plan clinic, prin: sindrom adipozogenital, gigantism, nanism sau infantilism.

Distrofiile parțiale sînt sugestive pentru sifilisul congenital tardiv. Cele mai cunoscute sînt *distrofiile dentare*. Ele sînt rezultatul tulburărilor de dentificare și au la bază leziuni arteriolare ale papilei dentare, produse de infecția sifilitică și caracterizate prin endoperivascularită și infiltrat specific, prezența de *T. pallidum* în leziunile active din etapa virulentă. Sînt interesați în aceste procese distrofice numai dinții definitivi, niciodată cei de lapte, deoarece începutul odontogenezei dinților permanenți are loc în ultimele 3 luni ale vieții embrionare și în cele 3—4 luni după naștere, epocă de maximă virulență a infecției luetice congenitale. Așa se explică prevalența leziunilor distrofice pentru primul molar, a cărui dentină începe să apară în luna a VI-a a vieții fetale; pentru incisivi — în prima lună după naștere; pentru canini — la 3 sau 4 luni ale nou-născutului. Ordinea cronologică a dentificării explică de ce acești dinți sînt atinși în mod particular, ca și faptul că pe dinții omologi alterațiile sînt la același nivel, iar pe dinții eterologi la niveluri diferite. Dinții care se osifică mai tîrziu, cînd infecția luetică s-a mai atenuat, sînt foarte rar interesați. Cu cît leziunile distructive sînt mai aproape de vîrful dintelui, cu atît ele sînt mai timpurii, deoarece dentificarea începe de la vîrf spre bază.

Distrofiile dentare sînt reprezentate de leziuni privind structura, forma, volumul și rezistența acestor categorii de dinți.

Anomaliile structurale ale dinților sînt reprezentate de alterațiile cuspidiene ale părții tăietoare a dinților și de eroziuni coronariene ale dinților implicați, și unele și altele consecință a lipsei depunerii dentinei, din cauza leziunilor inițiale active de la nivelul papilei dentare.

Anomaliile cuspidiene triturante ale dinților. Atrofia cuspidiană Parrot de la nivelul primului molar realizează dintele în platou Moon. Suprafața tăietoare a primului molar în loc să aibă eminențele mamilare rotunde, normale, prezintă 3—4 conuri ascuțite, așezate pe corpul dintelui, care este normal ; după cîtva timp, și aceste conuri subțiate se tocesc, rămînînd un dinte în formă de turn, cu porțiunea cuspidiană în platou.

Pe canini, atrofia cuspidiană are aspectul unui corn răsucit, așa-zisul „dinte în șurubelniță".

La nivelul incisivilor, atrofia cuspidiană îmbracă aspectul de „dinți în ferăstrău", aceștia prezentînd o excavație semilunară a marginii tăietoare, mai lați la bază și înguști spre vîrf, cunoscuți sub denumirea de dinți Hutchinson (fig. *13.25.*). Acești dinți sînt suficient de sugestivi pentru sifilisul congenital tardiv, cu localizare de predilecție pe incisivii mediani superiori, cu oblicuitatea convergentă a axelor lor și scobitura semilunară a marginii lor libere.

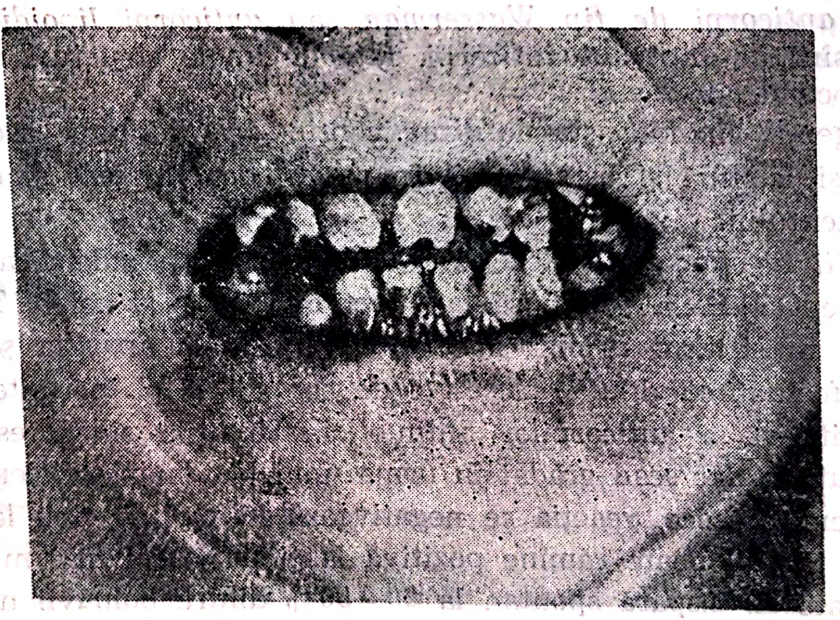


Fig. 13.25. — Dinți Hutchinson.

Din cauza perturbării procesului de dentificare se mai pot întîlni : anomalii de volum (micro- și macrodonție dentară), care interesează îndeosebi incisivii mediani superiori ; anomalii de formă, prin devierea de la forma lor obișnuită, incisivii semănînd cu caninii ; dinți în formă de corn, tricorn ; o mare vulnerabilitate dentară, dinții alterîndu-se ușor și prezentînd carii precoce, dintre care cea mai semnificativă este caria neagră, situată orizontal, la coletul dintelui, de obicei pe incisivii superiori.

Triada Hutchinson cuprinde anomalii dentare + keratită parenchimatoasă + surditate. Este apreciată ca sindrom revelator al sifilisului congenital tardiv.

Alterațiile dentare descrise, au semnificație deosebită, dar nu patognomonică pentru sifilisul congenital.

13.5. DIAGNOSTICUL SEROLOGIC AL SIFILISULUI

Testele, utilizate în prezent pentru diagnosticul serologic al sifilisului, sînt clasificate, după antigenul folosit și după anticorpii pe care îi detectează.

13.5.1. REACȚII CARE UTILIZEAZĂ ANTIGENE NETREPONEMICE LIPOIDICE (serologia cardiolipinică)

Antigenul utilizat inițial de Wasserman (extract din ficat de lues congenital), în reacția de fixare a complementului, pentru a evidenția anticorpii și în serul sifiliticilor, s-a dovedit ulterior a conține nu un antigen treponemic, ci *cardiolipina,* o substanță lipoidică. Imunoglobulinele, care reacționează în aceste teste lipoidice, au fost numite *reagine* sau *anticorpi de tip Wasserman* sau *anticorpi lipoidici.* Acești anticorpi sînt de fapt autoanticorpi, față de unele structuri din membrana mitocondrială.

Antigenul lipoidic standardizat conține cardiolipină asociată cu colesterol și lecitină și este folosit în reacții de floculare și de fixare a complementului.

Reacții de floculare. Reacția VDRL, metodă standardizată, recomandată de O.M.S., a fost pusă la punct de Harris și colab. Testul se pozitivează în sifilisul primar la 10—20 zile de la apariția șancrului. Poate fi efectuat cu diluții succesive de ser și, astfel, permite o evaluare cantitativă a anticorpilor antiluetici. Titrurile sînt crescute în boala evolutivă, dar scad gradat în urma unui tratament eficient. După un tratament precoce, reacția se negativează în 6 luni pînă la 2 ani. În sifilisul tardiv, poate rămîne pozitivă la titruri mici mai mulți ani. Reacția poate să dispară spontan la 20—30% dintre bolnavii netratați, în timpul perioadei de latență sau în fazele tardive ale bolii.

Reacția VDRL este puțin costisitoare, ușor de executat, cu sensibilitate și specificitate bună. Este inferioară testelor care utilizează antigene treponemice.

Alte teste de floculare rapidă : RPR (rapid plasma reagin), USR (testul reaginic cu plasmă neîncălzită) ART (testul reaginic automat) și alte variante.

Reacția de fixare a complementului (RFC) :

— RFC la cald (37°) sau reacția Bordet-Wasserman clasică (RBW) poate fi mai specifică decît VDRL, dar sensibilitatea ei este mai mică, dînd rezultate negative mai ales în luesul tardiv.

— RFC la rece (4°), de tip Kolmer, prezintă o mare sensibilitate, dar specificitate mai redusă.

13.5.2. REACȚII CARE UTILIZEAZĂ ANTIGENE TREPONEMICE

Reacții cu antigen treponemic de T. reiter. Se utilizează : *reacția de fixare a complementului cu antigen total ultrasonat de T. reiter* (Palues) și *reacția de fixare a complementului cu extract proteinic purificat* (RFCP). Ultima evidențiază anticorpii antiproteinici de grup treponemic, specificitatea fiind superioară testelor lipoidice. Totuși, survin reacții fals pozitive, la normali, care au spontan anticorpi anti-*T. reiter*.

Reacții cu antigen treponemic de T. pallidum :

— *Testul de imobilizare a treponemelor* (TIT) sau *testul Nelson* pus la punct de Nelson și Mayer (1949) evidențiază în serul bolnavilor imobilizinele induse de fracțiunea proteică a corpului celular treponemic. Se folosește o tulpină de treponeme vii (sușa Nichols). *In vitro*, în prezența imobilizinelor și a complementului, treponemele suspendate într-un mediu de supraviețuire complet, după o perioadă de incubare la termostat, devin imobile (examinare microscopică). Se practică numai în laboratoarele de specialitate, fiind laborioasă și costisitoare. Testul Nelson este reacția cu cea mai mare specificitate. Se pozitivează tardiv la începutul perioadei secundare a sifilisului. Este constant pozitiv în sifilisul latent și tardiv, cînd alte reacții pot fi negative sau discordante. Are capacitatea să diferențieze o serologie pozitivă reală de o reacție biologică fals pozitivă.

— *Testul de imunofluorescență.* În prezent, se folosește mai frecvent testul FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbtion Test). Se utilizează ca antigen un frotiu de treponeme patogene Nichols inactivate, fixate, tratate cu serul de cercetat, apoi cu antiglobulină umană marcată cu fluoresceină, care acționează ca revelator al anticorpilor cuplați cu treponemele. Rezultatele se citesc la microscopul cu sursă de U.V., prezența treponemelor fluorescente reprezentînd rezultatul pozitiv al reacției.

Reacția FTA-Abs se pozitivează precoce din primele săptămîni după infecție și se menține la bolnavii netratați. Uneori, poate persista cîțiva ani, chiar după un tratament precoce și eficient ; persistă indefinit la bolnavii tratați corect, dar într-o fază tardivă. Testul este specific și sensibil, rezultatele nespecifice apărînd foarte rar. Metoda este indicată ca test de confirmare a diagnosticului pentru cazurile problemă.

Pentru diagnosticul sifilisului congenital precoce, ca și pentru depistarea unei reacții noi la foștii bolnavi luetici, s-a recomandat utilizarea de ser antiglobulinic monospecific anti-IgM.

— *Testul de hemaglutinare pasivă cu T. pallidum* (TPHA) a fost descris de Rathlev (1965). Antigenul este constituit din eritrocite de berbec sau de curcan sensibilizate cu *T. pallidum* inactivată, fragmentată prin ultrasonare. Serul de diagnosticat este tratat în prealabil cu un diluant-absorbant, care fixează anticorpii nespecifici de grup. Imunoglobulinele specifice, prezente în serul de cercetat, produc aglutinarea hematiilor sensibilizate.

Specificitatea și sensibilitatea testului sînt superioare celorlalte reacții. Pozitivitatea reacției indică cert infecția sifilitică. În general, testul devine reactiv la 4 săptămîni după infecție, ceea ce permite folosirea lui și în acțiunile de depistare. Nu este influențat de tratament, astfel încît nu este recomandabil pentru evaluarea rezultatelor terapiei specifice.

Reacțiile fals pozitive sînt foarte rare (0,07%) și se datoresc în special prezenței de autoanticorpi în ser.

Reacția, ușor de executat și puțin costisitoare, este foarte utilă în diagnosticul luesului.

— *Testele treponemice enzimatice*, foarte specifice și sensibile, ca de ex. ELISA (testul anticorpilor marcați cu fosfatază) și TTA (testul anticorpilor marcați cu peroxidază), sînt încă în studiu.

13.5.3. REACȚII BIOLOGICE FALS POZITIVE (RBFP) ȘI REACȚII FALS NEGATIVE

Reacțiile fals pozitive acute, în afara luesului, cu titru scăzut și durată de cel mult 6 luni, apar după infecții cu diferite etiologii (unele bacterii, virusuri, spirochete, hematozoar, rickettsii, chlamidii, protozoare), ca și după vaccinări sau în sarcină.

Reacțiile fals pozitive cronice, care persistă uneori toată viața, se pot evidenția la aparent normali sau la bolnavi cu diferite afecțiuni cronice (neoplazii diverse, anemii și alte boli de sînge, sclerodermie, lupus eritematos sau alte boli cu componentă autoimnuă etc.).

Reacțiile biologice fals pozitive apar excepțional în cazul testelor treponemice.

Există, uneori, reacții fals negative la sifilitici, de ex. în perioada de sifilis primar (serologia se pozitivează după apariția șancrului).

În sifilisul latent, în sifilisul tardiv, visceral sau nervos, testele cardiolipinice pot deveni negative. În acest caz, diagnosticul se poate clarifica prin întregul context clinic, epidemiologic, uneori anatomopatologic și cu ajutorul testelor treponemice.

În luesul tardiv, serologia poate prezenta alternanțe de pozitivitate și negativitate, dînd aspectul de serologie discordantă. Diagnosticul, în această situație, poate fi elucidat prin urmărirea serologică în dinamică prin teste cantitative și reacții treponemice de referință, luînd în considerație și datele anamnestice, clinice și epidemiologice.

13.5.4. EVOLUȚIA ANTICORPILOR ÎN TIMPUL INFECȚIEI SIFILITICE

Reaginele sau anticorpii anticardiolipinici apar la 10—20 de zile după șancru, cresc foarte repede, atingînd maximum în sifilisul secundar și apoi, chiar în lipsa tratamentului, scad spontan, în funcție de reactivitatea individuală a bolnavilor. Din acest motiv, serologia lipoidică poate fi negativă în sifilisul tardiv visceral sau nervos. În cazul bolnavilor tratați, ea devine negativă după cîteva luni sau poate rămîne pozitivă indefinit, în funcție de precocitatea tratamentului sau de aplicarea lui tardivă.

Anticorpii antiproteici de grup (Reiter) au o evoluție asemănătoare, cu deosebirea că pot apărea cîteva zile mai tîrziu și pot persista mai îndelungat.

Imobilizinele apar la 25—40 de zile după șancru și pot persista indefinit. Uneori, cînd tratamentul este instituit în primele 2—3 luni, poate antrena negativarea testului Nelson.

Anticorpii evidențiați prin FTA-Abs apar cel mai precoce, chiar la 3 săptămîni de la infecție. Evoluția lor este asemănătoare cu aceea a imobilizinelor.

Anticorpii puși în evidență prin TPHA apar puțin după cei detectați prin FTA-Abs și evoluează similar, putînd persista indefinit, chiar la bolnavii tratați corect.

Aceste teste, FTA-Abs și TPHA, îndeplinesc concomitent condițiile de înaltă sensibilitate și specificitate. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere că nici o reacție serologică nu este adecvată pentru a confirma sau infirma cu certitudine infecția sifilitică pe toată durata ei. De aceea, nu este recomandabil să se folosească o singură reacție serologică pentru depistarea sau diagnosticarea sifilisului. În principiu, orice rezultat pozitiv, ca și rezultatul negativ la un pacient prezentînd semne clinice sau conjunctură epidemiologică evocatoare pentru boală, impune repetarea analizei.

13.5.5. DIAGNOSTICUL SEROLOGIC ÎN DIVERSELE ETAPE EVOLUTIVE ALE SIFILISULUI

În cazul unui bolnav cu șancru primar, este obligatoriu examenul ultramicroscopic ; reacțiile cardiolipinice și FTA-Abs, ca și TPHA, care pot fi inițial negative, se pozitivează succesiv : FTA-Abs la scurt interval după apariția șancrului, apoi TPHA și serologia lipoidică la 10—20 de zile.

În sifilisul secundar, toate testele serologice sînt pozitive la un titru ridicat.

În sifilisul visceral tardiv, toate testele pot fi pozitive, dar uneori serologia cardiolipinică poate fi negativă sau discordantă ; pentru confirmarea diagnosticului, este necesară practicarea cel puțin a unui test treponemic.

Sifilisul latent serologic poate fi descoperit întîmplător, cu ocazia unui examen serologic de rutină ; pentru a confirma diagnosticul și pentru a-l diferenția de o eventuală reacție fals pozitivă, sînt necesare 2 teste treponemice.

Supravegherea bolnavilor tratați. În sifilisul primar, reacția VDRL cantitativă, repetată la intervale de 3 luni, pînă la o perioadă de cel puțin 2 ani de la începerea tratamentului își găsește aici indicația de elecție, arătîndu-ne eficiența tratamentului, prin evidențierea scăderii regulate a titrului anticorpilor. Creșterea titrului arată o reinfecție, confirmată de evidențierea anticorpilor IgM.

În general, negativarea totală după 1 an pînă la 18 luni, după tratamentul sifilisului primo-secundar, se obține în mod obișnuit pentru serologia cardiolipinică, mai puțin pentru testul Nelson și într-o minoritate de cazuri pentru FTA-Abs și TPHA. Negativarea acelorași teste treponemice, în caz de sifilis tardiv, visceral sau latent este cu totul excepțională. Uneori, chiar în caz de tratament bine condus și cu vindecare clinică certă, bolnavii rămîn cu serologia reaginică pozitivă, „serologie rezistentă“, care scade dacă se continuă tratamentul ; în caz contrar, este vorba de o serologie ireductibilă.

13.5.6. DIAGNOSTICUL SEROLOGIC AL SIFILISULUI CONGENITAL

Serologia pozitivă la un nou-născut dintr-o mamă sifilitică poate să reprezinte fie un simplu transfer pasiv transplacentar de anticorpi materni, fie prezența unor anticorpi de origine infantilă, produși ca răspuns față de o infecție luetică incipientă a nou-născutului.

Reaginele și anticorpii antitreponemici IgG traversează placenta, în timp ce anticorpii IgM nu trec bariera placentară. Ca atare, dacă mama prezintă reacțiile serologice pentru sifilis pozitive, este de așteptat ca și reacțiile serologice la nou-născut să fie pozitive. Dacă anticorpii provin prin transfer pasiv, titrul lor nu este mai mare decît la mamă și are tendința să scadă progresiv și să se negativeze la 6—9 luni, chiar în lipsa tratamentului. O serologie persistentă sau cu un titru în creștere are o mare valoare diagnostică, pentru diagnosticul unei infecții sifilitice active a copilului. Evidențierea de anticorpi IgM antitreponemici în sîngele nou-născutului, care nu pot proveni de la mamă, ci sînt produși de organismul infantil, aduce un argument decisiv în același sens.

Sifilisul congenital, într-un coeficient ridicat de cazuri, rămîne complet latent, numai cu serologie pozitivă. În aceste situații, se caută anticorpii antitreponemici IgM (FTA-Abs.IgM sau TPHA.IgM), reacțiile serologice cele mai specifice, cu cea mai mare valoare diagnostică fiind 19S-FTA-Abs.IgM sau 19S-TPHA-IgM, mai recent introduse, corelate cu testele cantitative cardiolipinice și evaluare clinică competentă.

Diagnosticul serologic al sifilisului congenital tardiv urmează același curs, ca în sifilisul vechi visceral.

Examinarea serologică a L.C.R., la care se adaugă examenul citologic și biochimic, este foarte importantă pentru confirmarea diagnosticului de sifilis nervos ; sînt utile și testele treponemice serice. În general, se apreciază că o valoare de mai mult de 5 mononucleare/mm^3 şi o cantitate de proteine mai mare de 50 mg$^0/_0$, împreună cu pozitivitatea reacţiei VDRL, indică un sifilis nervos activ.

13.5.7. CONCLUZII

Interpretarea corectă a rezultatelor testelor serologice este foarte importantă pentru diagnosticul de sifilis recent sau tardiv.

Testele cardiolipinice sensibile, dar mai puţin specifice, sînt eficiente ca reacţii de screening şi pentru diagnosticul formelor asimptomatice de sifilis. Se recomandă pentru depistare o reacţie de tip VDRL sau RPR, împreună cu o reacţie de fixare a complementului. Pentru confirmarea diagnosticului, este indicată TPHA sau FTA-Abs.

Urmărirea eficienţei tratamentului se realizează prin VDRL, cantitativ repetat la intervale de timp adecvate. Cercetarea anticorpilor antitreponemici nu aduce în această direcţie nici un aport semnificativ, deoarece aceste reacţii rămîn pozitive foarte mult timp. Unul singur din aceste teste pozitive (TPHA sau FTA-Abs) nu este revelator pentru evoluţia bolii. Testele treponemice de referinţă, FTA-Abs şi TPHA, pun diagnosticul în cazurile de serologie cardiolipinică negativă sau discordantă, care pot însoţi unele forme de sifilis latent recent sau tardiv, visceral sau nervos, şi rezolvă problema reacţiilor fals pozitive.

13.6. TRATAMENTUL SIFILISULUI

Tratamentul sifilisului trebuie să răspundă, aşa cum arată Şt. Gh. Nicolau, la două importante postulate :

— să asigure, pe plan social, profilaxia publică, prin sterilizarea şi închiderea cît mai rapidă a leziunilor contagioase, izvoare de propagare a bolii (profilaxie prin tratament) ;

— să conducă, pe plan individual, la vindecarea definitivă a bolnavului, ferindu-l astfel de orice urmări îndepărtate ale bolii şi punîndu-l în situaţia de a procrea o descendenţă sănătoasă.

Pentru a-şi atinge scopul, tratamentul sifilisului trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

— să fie început cît mai precoce ;

— să realizeze în sînge un nivel de siguranţă de 0,03 u.i./ml plasmă de penicilină (actualmente baza tratamentului antiluetic), nivel care trebuie menţinut timp suficient de îndelungat, proporţional cu vechimea infecţiei ;

— să fie instituit numai după precizarea certă a diagnosticului de sifilis şi să fie condus ştiinţific, sub control serologic regulat.

13.6.1. PENICILINA ÎN TRATAMENTUL SIFILISULUI

13.6.1.1. DATE GENERALE

Penicilina a fost utilizată în tratamentul sifilisului pentru prima dată în 1943.

general, se apreciază că o valoare de mai mult de 5 mononucleare/mm^3 şi o cantitate de proteine mai mare de 50 mg$^0/_0$, împreună cu pozitivitatea reacţiei VDRL, indică un sifilis nervos activ.

13.5.7. CONCLUZII

Interpretarea corectă a rezultatelor testelor serologice este foarte importantă pentru diagnosticul de sifilis recent sau tardiv.

Testele cardiolipinice sensibile, dar mai puţin specifice, sînt eficiente ca reacţii de screening şi pentru diagnosticul formelor asimptomatice de sifilis. Se recomandă pentru depistare o reacţie de tip VDRL sau RPR, împreună cu o reacţie de fixare a complementului. Pentru confirmarea diagnosticului, este indicată TPHA sau FTA-Abs.

Urmărirea eficienţei tratamentului se realizează prin VDRL, cantitativ repetat la intervale de timp adecvate. Cercetarea anticorpilor antitreponemici nu aduce în această direcţie nici un aport semnificativ, deoarece aceste reacţii rămîn pozitive foarte mult timp. Unul singur din aceste teste pozitive (TPHA sau FTA-Abs) nu este revelator pentru evoluţia bolii. Testele treponemice de referinţă, FTA-Abs şi TPHA, pun diagnosticul în cazurile de serologie cardiolipinică negativă sau discordantă, care pot însoţi unele forme de sifilis latent recent sau tardiv, visceral sau nervos, şi rezolvă problema reacţiilor fals pozitive.

13.6. TRATAMENTUL SIFILISULUI

Tratamentul sifilisului trebuie să răspundă, aşa cum arată Şt. Gh. Nicolau, la două importante postulate :

— să asigure, pe plan social, profilaxia publică, prin sterilizarea şi închiderea cît mai rapidă a leziunilor contagioase, izvoare de propagare a bolii (profilaxie prin tratament) ;

— să conducă, pe plan individual, la vindecarea definitivă a bolnavului, ferindu-l astfel de orice urmări îndepărtate ale bolii şi punîndu-l în situaţia de a procrea o descendenţă sănătoasă.

Pentru a-şi atinge scopul, tratamentul sifilisului trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

— să fie început cît mai precoce ;

— să realizeze în sînge un nivel de siguranţă de 0,03 u.i./ml plasmă de penicilină (actualmente baza tratamentului antiluetic), nivel care trebuie menţinut timp suficient de îndelungat, proporţional cu vechimea infecţiei ;

— să fie instituit numai după precizarea certă a diagnosticului de sifilis şi să fie condus ştiinţific, sub control serologic regulat.

13.6.1. PENICILINA ÎN TRATAMENTUL SIFILISULUI

13.6.1.1. DATE GENERALE

Penicilina a fost utilizată în tratamentul sifilisului pentru prima dată în 1943.

Avantajele penicilinoterapiei în sifilis :

— Penicilina are o puternică *acțiune spirocheticidă* directă, în concentrația de siguranță. Penicilina duce la o dispariție foarte rapidă a *T. pallidum* din leziunile cutanate și mucoase primare și secundare (ultramicroscopia este negativă, după 6—48 de ore de tratament). Sterilizarea foarte rapidă a leziunilor contagioase duce la dispariția surselor epidemiologice de propagare a bolii.

— Penicilina este *foarte bine tolerată* în dozele utilizate.

— *Reacțiile adverse* alergice sau de altă natură au o *frecvență redusă* (1,5% din cazuri).

— Penicilinoterapia realizează o proporție foarte ridicată (peste 98%) de *vindecări* clinico-serologice în sifilisul recent și semnificative statistic în formele tardive.

— Tratamentul cu penicilină este *comod*, preparatele retard asigurînd concentrația eficientă și constantă, cu ajutorul unui număr relativ redus de injecții.

Cu toate acestea, unii autori (Degos) au relevat că penicilina nu a influențat simțitor curbele serologice ale sifilisului, comparativ cu tratamentele clasice arseno-bismutice și nu a transformat prognosticul grav al sifilisului visceral. Aceste remarci nu diminuă cu nimic marele aport pe care penicilina îl aduce în tratamentul sifilisului, în care permite un tratament foarte eficace și fără riscuri însemnate în sifilisul recent, aduce o garanție completă în prevenirea sifilisului congenital, dă rezultate remarcabile în celelalte forme de lues și în negativarea serologiei.

Mecanismul de acțiune a penicilinei asupra T. pallidum. Multiplicarea treponemelor se face prin sciziparitate, diviziunea avînd loc la un interval de 30—33 de ore. Peretele intern al corpului celular al treponemelor este alcătuit din macromolecule de mureină, încorporate într-o rețea de fire longitudinale și transversale anastomozate din loc în loc, care asigură stabilitatea și rezistența treponemei.

În momentul premergător multiplicării, sub influența lizozimului, se produce deschiderea tranzitorie a structurii macromoleculare rigide a peretelui celular al treponemei, respectiv a rețelei de lanțuri și catene polipeptidice care leagă mureina, dehiscență indispensabilă diviziunii în două a corpului spirilar.

Resinteza în ansamblu a peretelui celular a noilor indivizi treponemici se realizează prin încorporarea noilor compuși de mureină preformată în citoplasmă, în rețeaua care se formează concomitent din lanțuri laterale și transversale. În sinteza acestor din urmă fire, un rol determinant îl are transpeptidaza.

Penicilina intervine numai în faza de diviziune și înmulțire activă a *T. pallidum*. Ca urmare a asemănării structurale cu dialanindipeptida, care servește la formarea firelor transversale ale peretelui celular, penicilina provoacă fixarea ireversibilă a transpeptidazelor la C^7 al nucleului betalactamic, formînd astfel un compus nescindabil, care inhibă sinteza mureinei. Blocarea transpeptidazelor, care intervin în formarea fibrelor transversale ale peretelui celular, duce la acumularea de compuși instabili de mureină ; aceștia nu se mai încorporează în perete, iar acţiunea excesivă a lizozimului formează noi lacune în acest perete, care îşi pierde capacitatea protectoare. Se formează, astfel, noi structuri citoplasmatice, cu perete celular defect, care nu pot rezista la variaţiile de presiune osmotică şi ajung în final la moarte şi liză celulară. Acţiunea optimă a penicilinei este posibilă, numai dacă activitatea transpeptidazei este importantă, indispensabilă, adică în condiţiile de multiplicare şi de propagare activă a *T. pallidum* în organism, respectiv în sifilisul recent, primar şi secundar.

În sifilisul tardiv, ca urmare a creşterii imunoreactivităţii antitreponemice, scade multiplicarea *T. pallidum,* se reduce la minimum sinteza peretelui celular, ceea ce diminuă şi posibilităţile de acţiune a penicilinei.

După un tratament activ, fazele tardive ale bolii sînt considerate clinic vindecate, dar nu şi biologic, deoarece pot persista imunoanticorpi imobilizanţi, fluorescenţi, hemaglutinanţi.

Un principiu de bază al penicilinoterapiei în sifilis îl reprezintă relaţia doză/timp. Pentru ca penicilina să aibă o acţiune de cît mai mare eficienţă, ea trebuie să fie în doză de siguranţă (0,03 u.i./ml. de plasmă), concentraţie care trebuie menţinută un timp suficient, proporţional cu vechimea infecţiei, pentru a surprinde şi acele treponeme intrate mai tîrziu în diviziune. Penicilina nu acţionează asupra *T. pallidum* decît în faza de diviziune, de resinteză a peretelui celular. Ritmul obişnuit de diviziune, în faza de progresiune a infecţiei, este de 30—33 de ore. Dar nu toate treponemele se divid în acelaşi timp, existînd decalaje însemnate ale orariului lor de sciziparitate, pentru care fapt doza de siguranţă de penicilină trebuie menţinută o perioadă de timp, care să cuprindă minimum 10 cicluri de diviziune a *T. pallidum.* Într-un tratament de 15 zile, faza de diviziune a *T. pallidum* şi respectiv, faza în care penicilina are cea mai bună acţiune asupra *T. pallidum*, în unitatea de timp, este atinsă de 11 ori.

Durata tratamentului, în doză de siguranţă şi eficienţă, va fi ca atare proporţională cu vechimea infecţiei.

Odată cu trecerea timpului, respectiv cu vechimea infecţiei, este foarte posibil ca *T. pallidum* să sufere modificări în ritmul ei de diviziune, care se încetineşte. Focarele slab irigate, pe de altă parte, sînt mult mai greu accesibile penicilinei, iar asupra *T. pallidum*, care se află intracelular, penicilina este practic ineficientă. În etapa tardivă, după 2 ani de la începutul infecţiei, un astfel de tratament poate opri evoluţia bolii, dar nu duce în mod cert la stingerea infecţiei luetice.

Penicilinele utilizate în tratamentul sifilisului :

— *Penicilina cristalină* sau *benzilpenicilina* sau *penicilina G (Penicilina G potasică, Penicilina G sodică)* a fost prima utilizată, dar mult mai puţin folosită astăzi de sifiligrafi, din cauza eliminării ei rapide în cîteva ore. Se administrează din 6 în 6 ore, intramuscular, o doză de 400 000 pînă la 1 600 000 u.i./24 de ore. La bolnavii cu insuficienţă renală avansată, doza de penicilină trebuie să fie scăzută, întrucît eliminarea prin urină este mai mică decît în mod obişnuit. Această formă de penicilină este preferată în cazurile, în care este nevoie să se poată întrerupe tratamentul. În această categorie, intră :

sifilisul recent în primele zile de tratament; sifilisul congenital în primii 2 ani de viață; unele forme de sifilis visceral (cardiovascular, hepatic, renal, ocular etc.).

În stabilirea dozei totale, se ține seama de faptul că, odată încetată administrarea, penicilina se elimină rapid și deci acțiunea încetează.

— *Procainpenicilina* are acțiune prelungită. În tratamentul sifilisului, se folosește un preparat *(Efitard)*, care conține în același flacon 300 000 u.i. procainpenicilină + 100 000 u.i. penicilină G potasică sau 600 000 u.i. procainpenicilină + 200 000 u.i. penicilină G potasică, sub formă de pulbere, pentru prepararea de soluții injectabile. Se administrează, pentru realizarea unei concentrații eficiente, 1 200 000 u.i. într-o singură injecție intramusculară în 24 de ore. Procainpenicilina G realizează concentrații serice adecvate, cînd este administrată în injecții zilnice de 600 000—1 200 000 u.i.

— *Benzatinbenzilpenicilina (Moldamin,* Extencilline) este o penicilină remanentă cu efect retard foarte lung. Este indicată în toate formele de sifilis, cu excepția sifilisului congenital precoce și a unor forme de sifilis visceral.

Preparatul fabricat și utilizat în țara noastră *(Moldamin)* este prezentat în flacoane de 600 000 u.i. și de 1 200 000 u.i., sub formă de pulbere, pentru prepararea suspensiei injectabile. Este contraindicată sub vîrsta de 2 ani. Pentru obținerea unei concentrații de siguranță, se administrează în doze de 1 200 000 u.i. din 3 în 3 zile. Această formă remanentă asigură persistența în organism a unei concentrații de penicilină timp de 14—21 de zile, după terminarea tratamentului.

Alte antibiotice antitreponemice. În caz de intoleranță la penicilină, se folosesc și alte antibiotice antitreponemice.

Cu excepția streptomicinei, kanamicinei, rifampicinei și spectinomicinei, cea mai mare parte dintre antibiotice sînt mai mult sau mai puțin antitreponemice.

Tetraciclina și *eritromicina* (nu estolat) au efecte comparabile cu cele ale penicilinei. Nu se recurge însă la aceste antibiotice, fără un motiv foarte valabil de intoleranță la penicilină, deoarece penicilina în timp și-a probat eficiența și pe un număr infinit de mare de bolnavi. Efectul acestor antibiotice față de *T. pallidum* este bacteriostatic: din această cauză nu este de recomandat asocierea lor cu penicilină în tratamentul sifilisului, deoarece antibioticele treponemostatice împiedică intrarea în diviziune a *T. pallidum*, moment favorabil de acțiune a penicilinei, anihilînd astfel acțiunea acesteia.

Se mai utilizează și preparatele retard de *terramicină*, intramuscular, în doze zilnice de 500 mg sau *tetraciclină-depôt*, care pot menține o concentrație utilă în sînge mult timp. Aceste antibiotice sînt active și în perioada de multiplicare a treponemelor, din care cauză sînt utile în tratamentul sifilisului latent seropozitiv. *Eritromicina propionat* este eficientă, dar nu difuzează în L.C.R. Se folosește în sifilisul recent, cînd treponemele nu s-au fixat la nivelul nevraxului sau în formele tardive peste 5 ani cu L.C.R. normal. Neputînd trece prin placentă, nu poate realiza o eficientă profilaxie a sifilisului congenital. Este contraindicată la bolnavii cu hepatită cronică.

Poate fi folosită și *doxiciclina* (Vibramycin), care este tot o tetraciclină, 15—20 de zile, în doza de 100 mg/12 ore.

Tetraciclinele traversează bariera hematoencefalică, putînd fi utile ca atare în toate formele de sifilis, la bolnavii care prezintă intoleranță la penicilină.

Ca reacții adverse, în afara tulburărilor digestive, trebuie menționate impregnarea și colorarea oaselor și a dinților, mai ales la copil, anemie hemolitică și efectul teratogen. Deși traversează placenta, tetraciclina nu se administrează la gravide, în special în prima jumătate a sarcinii, din cauza efectului teratogen, și nici la copii, deoarece le colorează dinții.

În caz de intoleranță la penicilină, unii autori recomandă serii alternante de tetraciclină și eritromicină, 2 g/zi, de cîte 40 g în sifilisul recent și 80 g în sifilisul tardiv pentru o serie.

În ultimii ani, se acordă o mare atenție antibioticelor din grupul *cefalosporinelor*, ca înlocuitori potențiali ai penicilinei. Unele cefalosporine se administrează parenteral (cefaloridina, cefalotina), altele oral (cefalexina). Uneori, s-au observat sensibilizări încrucișate cu penicilina.

Rezultatele clinico-epidemiologice ale penicilinoterapiei. Penicilinoterapia are o bună eficiență în toate formele de sifilis și cu precădere în sifilisul recent primosecundar. La un interval de 6—12 ore de la începerea terapiei penicilinei, *T. pallidum* nu mai poate fi pus în evidență în leziunile cutaneomucoase erodate.

În schemele care încep cu doze mai mici de penicilină, s-a relevat că *T. pallidum* dispare din leziunile respective în 80% din cazuri, la 24 de ore de la începutul tratamentului, și în proporție de 100%, după 72 de ore, de la începerea penicilinoterapiei. Rapida acțiune antitreponemică, însoțită de sterilizarea leziunilor și apoi de resorbția lor completă, are prin suprimarea surselor de infecție importante implicații epidemiologice.

În ce privește leziunile primare și secundare, se remarcă resorbția șancrului primar la sfîrșitul curei, în timp ce adenopatia regresează mai lent. Rozeola se resoarbe în 4—6 zile, sifilidele papuloase, lenticulare, lichenoide, în 10—12 zile, cele papulo-hipertrofice și cornoase după circa 20 de zile.

13.6.1.2. SCHEME DE TRATAMENT

Schemele de tratament aplicate în sifilis sînt numeroase. Ele variază în funcție de fiecare țară, de experiența respectivelor școli de dermatologie, de anumite condiții sociale și economice, de preparatele de penicilină existente în uz. Aceste scheme trebuie considerate ca un ghid orientativ și nu ca dogme imuabile.

Pe plan mondial, în terapia sifilisului cu penicilină, există două concepții opuse și anume : *tratamentul minimal* și *tratamentul maximal*.

Tratamentul minimal este recomandat de O.M.S. (1972 și 1979) utilizînd doze reduse de 2 400 000—9 600 000 u.i. de penicilină retard, în scopul vindecării leziunilor contagioase, al suprimării surselor epidemiologice și al diminuării progresive a titrului anticorpilor serici pînă la negativare.

Tratamentul maximal urmărește și vindecarea formelor tardive, pentru care fapt recomandă doze mari de 15 000 000—30 000 000 u.i. de penicilină retard, în serie unică sau repetat.

În țara noastră, schemele de tratament în sifilis se încadrează în concepția tratamentului maximal cu penicilină. Majoritatea schemelor sînt axate pe folosirea penicilinei retard, a benzatinpenicilinei și a procainpenicilinei apoase.

Penicilinoterapia în sifilis trebuie să țină seama de principiul doză/timp, fiind aplicată în fiecare caz în parte, în raport cu etapa de evoluție a infecției și de starea imunoreactivă a bolnavului, respectiv de situația reacțiilor serologice.

Cronologic, schemele sînt adoptate în doze corespunzătoare, pentru formele recente de sifilis pînă la 2 ani de la începutul infecției, și cu tratamente mai prelungite și doze mai mari, pentru formele tardive, care depășesc 2 ani de la infecția luetică.

Schemele de tratament al sifilisului, în țara nastră, în vigoare din 1979, au apărut în Buletinul Ministerului Sănătății nr. 4/1979. În cele ce urmează, vom face cîteva comentarii, pe care le credem utile în lumina datelor din Buletinul O.M.S. din 1982, privitor la problema treponematozelor și a unor date din literatura de specialitate străină.

13.6.1.2.1. SCHEME DE TRATAMENT IN RAPORT CU FORMA CLINICA

Tratamentul abortiv *(epidemiologic)*. Acesta se face în dispensarul policlinic sau în spital :

— *Prima săptămînă de incubație*. În primele 4 zile, se administrează zilnic cîte o injecție de 1 200 000 u.i. procainpenicilină *(Efitard)*. În ziua a 5-a, se administrează benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)* 1 200 000 u.i.

— *Începînd cu săptămîna a doua de incubație*, se aplică tratamentul ca în sifilisul primar seronegativ, adică 5 injecții de cîte 1 200 000 u.i. benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)* la 3 zile interval (cu 2 zile de pauză), în total 6 000 000 u.i. Dacă benzatinbenzilpenicilina *(Moldamin)* nu este tolerată, se administrează penicilină G cristalină 400 000 u.i. la 6 ore (4 injecții de 400 000 u.i., deci 1 600 000 u.i./zi), timp de 12 zile, totalizînd 19 200 000 u.i. sau zilnic 1 200 000 u.i. procainpenicilină *(Efitard)*, pe aceeași perioadă. Dacă penicilina nu este tolerată nici sub protecția de cortizonice și antihistaminice, cazul va fi urmărit clinic și serologic fără a fi tratat, timp de 1 an, la intervale de 3 luni.

Același tip de tratament preventiv se aplică și în cazurile în care cel în cauză recunoaște un contact sexual cu o persoană bolnavă, dar nu poate preciza data contactului sau că au fost contacte repetate, fie că data contactului este mai veche, cu condiția ca examenul clinic și serologic să fie negativ.

Sifilisul primar seronegativ *(tratament în spital).* După prima zi, în care se administrează 200 000 u.i. de penicilină cristalină, divizată în 4 doze crescînde de 25 000 u.i. + 25 000 u.i. + 50 000 u.i. + 100 000 u.i., la intervale de 6 ore, se lasă o zi pentru desfăşurarea reacţiei Herxheimer, care se va urmări prin termometrizarea bolnavului la 6 ore. Se vor urmări reacţiile de tip alergic.

Începînd din ziua a 3-a, se administrează la 3 zile interval (cu 2 zile pauză) în total 5 injecţii, respectiv 6 000 000 u.i. de benzantinbenzilpenicilină *(Moldamin).* Durata tratamentului este de 13 zile, după care rămîne o penicilinemie eficientă timp de 1 săptămînă, totalizînd deci 20 de zile, durată egală cu incubaţia clinică.

Bolnavul poate fi eliberat din spital după epidermizarea şi resorbţia sifilomului, la aprecierea medicului specialist, dacă prezintă suficiente garanţii morale de urmarea regulată a tratamentului.

Dacă benzatinbenzilpenicilina *(Moldamin)* nu este tolerată, se va administra penicilină G cristalină 400 000 u.i. pe injecţie la 6 ore (doza zilnică de 1 600 000 u.i.), timp de 20 de zile sau 1 200 000 procainpenicilină *(Efitard)* pe aceeaşi perioadă. În cazul cînd, cu toate măsurile sus amintite, penicilina nu este tolerată, se va administra tetraciclină 2 g/zi sau propionat de eritromicină 2 g/zi, timp de 20 de zile.

În sifilisul primar seronegativ, se face un control serologic la începutul celei de-a doua săptămîni de tratament şi la sfîrşitul curei, pentru a surprinde un eventual „cîrlig de seropozitivare“ care — dacă apare — bolnavul va fi tratat ca un sifilis primar seropozitiv.

Bolnavul este menţinut în supraveghere clinică şi serologică timp de 2 ani, fiind examinat trimestrial în primul an şi semestrial în al doilea an.

Sifilisul primar seropozitiv *(tratament în spital).* După o pregătire prealabilă cu 200 000 u.i. de penicilină (ca in sifilisul primar seronegativ) şi o pauză de 24 de ore, cu urmărirea reacţiei Herxheimer, se începe tratamentul propriu zis cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)* cîte 1 200 000 u.i. la 3 zile (cu 2 zile pauză), în total 10 injecţii, respectiv 12 000 000 u.i. Dacă benzatinbenzilpenicilina *(Moldamin)* nu este tolerată, se trece la tratamentul cu penicilină G cristalină cîte 1 600 000 u.i./zi (ca în formele precedente). dar pe o durată de 24 de zile (totalizînd 38 400 000 u.i.) sau cu procainpenicilină *(Efitard),* 1 200 000 u.i./zi, pe aceeaşi durată.

Cînd penicilina nu este tolerată, cu toate măsurile încercate, bolnavul va fi tratat cu tetraciclină sau cu propionat de eritromicină 2 g/zi, timp de 30 de zile.

Supravegherea clinică şi serologică a bolnavului este de 2 ani; prima examinare are loc la 90 de zile de la începerea tratamentului, iar următoarele controale au loc trimestrial, în primul an, şi semestrial, în al doilea an de supraveghere.

În caz de persistenţă a serologiei pozitive, se reia tratamentul cu serii cu cantităţi identice de penicilină, însoţite de probenecid (3—4 tablete/zi) în timpul injecţiilor. Curele de penicilină se repetă la nevoie la intervale de 6 luni, în timpul supravegherii clinico-serologice de 2 ani.

Bolnavul poate fi eliberat din spital după epidermizarea şi resorbţia şancrului, dacă specialistul dermatolog apreciază că prezintă suficiente garanţii pentru continuarea corectă a tratamentului. Cît priveşte sensibilitatea *T. pallidum* la antibiotice, ea este neschimbată, imensa majoritate a aşa-ziselor rezistenţe la penicilină explicîndu-se prin reinfecţii.

Sifilisul secundar *(toate formele),* **sifilisul latent** *(toate formele),* **sifilisul terţiar cutanat, osos, hepatic** (prima serie internare în spital). Bolnavii din această categorie urmează 2 serii de tratament, separate printr-o pauză de 2 săptămîni. Tratamentul se începe cu doza iniţială de 200 000 u.i. penicilină G cristalină, divizată pentru depistarea reacţiei Herxheimer şi a eventualei stări de sensibilitate specifică. După 24 de ore, se începe tratamentul propriu-zis cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* care totalizează 36 000 000 u.i., administrarea făcîndu-se în acelaşi ritm, ca în formele precedente; doza totală este împărţită în 2 etape de cîte 18 000 000 u.i. (respectiv 15 injecţii de 1 200 000 u.i. la 3 zile), separate între ele de o pauză de 2 săptămîni.

Bolnavii pot fi externaţi după epidermizarea şi resorbţia leziunilor, după aprecierea medicului dermatovenerolog, dacă prezintă o garanţie morală de continuare a tratamentului.

În caz de intoleranţă la benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* bolnavul urmează timp de 40 de zile, cu o doză de 1 600 000 u.i. penicilină G cristalină pe zi (4 × 400 000 u.i.).

În caz de intoleranţă la penicilină, cu toate încercările făcute, se trece la un tratament cu tetraciclină sau cu propionat de eritromicină, cîte 2 g/zi, timp de 30 de zile, efectuîndu-se 3 serii de tratament, cu o pauză între ele de 20 de zile.

După terminarea tratamentului, reacţiile serologice se controlează timp de 3 ani, în primul an trimestrial (primul control la 90 de zile de la începerea tratamentului), în anul al doilea şi al treilea an, semestrial.

În caz de persistenţă a serologiei pozitive, se reia tratamentul la intervale de 6 luni cu 12 000 000 u.i. benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)* sau cu 32 000 000 u.i. penicilină cristalină (20 de zile cîte 1 600 000 u.i.), asociată cu probenecid (3 × 1 tabl./zi). În caz de intoleranţă la penicilină, se repetă curele de tetraciclină sau eritromicină.

În tratamentul formelor de sifilis tardiv dobîndit, schemele terapeutice optime sînt mai puţin stabilite, faţă de cele din sifilisul recent, necesitînd un tratament de lungă durată.

În sifilisul tardiv, se încadrează sifilisul latent tardiv, cu durată de peste 2 ani, adesea nedeterminată, formele tardive relativ benigne cu leziuni tuberculo-gomoase cutanate, sifilisul cardiovascular şi neurosifilisul.

Aplicarea penicilinoterapiei adecvate garantează oprirea procesului patologic în sifilisul tardiv relativ benign.

„Vindecarea“ clinică nu trebuie să fie confundată cu vindecarea microbiologică, adică cu distrugerea şi eliminarea tuturor treponemelor din organism. Astfel, după un tratament corespunzător cu penicilină, desigur într-un număr foarte redus de cazuri, s-a putut pune în evidență în L.C.R., în umoarea apoasă a ochiului, în ganglioni etc. *Treponema helicoidale.* Sensibilitatea acestei treponeme la penicilină este neschimbată. Este mai puțin vorba de rezistența la penicilină, cît de un eșec, din cauza metabolismului anormal al antibioticului la subiecții respectivi, de excreție prea rapidă și de absența penetrației penicilinei în focarele treponemice.

După Buletinul O.M.S. din 1982, este greu de definit noțiunea de vindecare clinică în sifilis, deoarece 60% dintre lueticii netratați se vindecă spontan sau nu prezintă niciodată manifestări tardive. Această proporție a crescut în ultimele 3—4 decenii, în măsura în care numeroși luetici primesc antibiotice cu efect treponemicid pentru alte boli decît sifilis.

Buletinul O.M.S. din 1982 relevă că, de obicei, diferitele rapoarte nu dau o definiție a „vindecării" clinice a sifilisului tardiv, mulțumindu-se să arate că bolnavii au fost corect tratați. Tratamentul adecvat cu penicilină, în sifilisul latent tardiv, previne apariția manifestărilor terțiare. De asemenea, penicilinoterapia asigură o vindecare clinică completă a formelor tuberculo-gomoase cutanate.

Sifilisul gravidelor *(tratament ambulator sau în spital).* În vederea evitării reacției Herxheimer uterine (urmată de un posibil avort), tratamentul se începe cu doze crescînde, de penicilină V și anume: în prima zi 1/2 compr. (100 000 u.i.), în a doua zi, 1 compr. (200 000 u.i.), în a treia zi, 2 compr. (400 000 u.i.). Din ziua a 5-a, se începe tratamentul cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* în doză totală de 12 000 000 u.i., urmată de o pauză de 2 luni, după care se reia cura a doua cu aceeași cantitate. Cea de-a doua cură nu mai trebuie precedată de administrarea de penicilină V. În caz de intoleranță la benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* se va încerca penicilina G cristalină (4 × 400 000 u.i./zi, la 6 ore), timp de 20 de zile. Dacă penicilina nu este tolerată, se face tratamentul cu propionat de eritromicină, în doză de 2 g/zi, timp de 20 de zile, apoi pauză de 2 luni și reluare. Tetraciclina trebuie evitată, din cauza efectului teratogen și a toxicității eventuale pentru făt.

Sifilisul gravidelor este motiv de întrerupere legală a sarcinii.

Dacă gravida dorește copilul, tratamentul trebuie început cît mai devreme posibil (în luna a II-a, a III-a, a IV-a), astfel ca să se poată efectua și cura a doua între luna a VII-a și a IX-a de sarcină. Dacă depistarea sifilisului la gravidă s-a făcut cu întîrziere, tratamentul se administrează pînă la naștere.

Tratamentul în continuare și controlul clinic și serologic se fac conform cu forma bolii.

Tratamentul în 2 serii, în timpul graviditații, face inutilă administrarea de penicilină la nou-născut. Se recomandă înainte de procreere și tratamentul soțului, care are un sifilis vechi, cîștigat sau congenital, în aparență vindecat. Prin terapia preventivă cu penicilină, efectuată în timpul graviditații, se constată diminuarea masivă pînă la dispariție a sifilisului congenital în majoritatea țărilor.

Cazurile de sifilis congenital observate încă se datoresc unor deficiențe organizatorice, în urmărirea și tratarea gravidelor bolnave de sifilis.

13.6.1.2.2. TRATAMENTUL SIFILISULUI LA COPIL

În această categorie, intră sifilisul congenital precoce și tardiv, cu semne de certitudine sau de probabilitate. Se iau în tratament și copiii născuți de mame, care au suferit de sifilis, caz în care se aplică un tratament profilactic (o singură cură).

În stabilirea diagnosticului de sifilis congenital, se folosesc atît manifestările clinice, cît și cele serologice, inclusiv serologia sîngelui din cordonul ombilical.

Tratamentul este în raport cu vîrsta și greutatea copilului, fiind vorba de un sifilis polivisceral. Se impune multă prudență, pentru a evita reacția Herxheimer, uneori fatală.

00 000/10

.000/10.

000/10

200/10

La sugari, tratamentul se începe cu doze foarte mici de penicilină, pentru a evita reacția Herxheimer, care la sugari poate fi fatală. Se administrează penicilina G cristalină la 12 ore. La începerea primei serii de tratament, la toți nou-născuții și sugarii, în prima zi, se administrează 2 × 10 u.i.; în ziua a 2-a, se administrează 2 × 100 u.i.; în ziua a 3-a, se administrează 2 × 1 000 u.i.; în ziua a 4-a, — 2 × 10 000 u.i.; în ziua a 5-a, — 2 × 100 000 u.i. Este recomandabil să se asocieze corticoizi (Xelesten soluție, 8—16 picături/kilocorp/zi).

La nou-născutul și la sugarul sub 4 kg greutate, se menține doza de 2 × 100 000 u.i./zi, care se administrează timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

100

x2 la 12 ore

(fl II)

(200/2)

1 000

La sugari în greutate de 4—9 kg se începe cu aceeași doză fracționată, dar din ziua a 5-a se continuă cu 2 × 200 000 u.i., doză care se menține timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

x2 la 12 ore

(fl III)

0/2)

La sugarii peste 9 kg greutate, se începe prima cură tot cu dozele treptate sus-amintite; din ziua a 5-a, se continuă cu o doză zilnică de 2 × 400 000 u.i., timp de 20 de zile.

La reluarea ulterioară a tratamentului, după o pauză de 2 săptămîni, doza inițială nu va mai fi fragmentată, întrucît pericolul reacției Herxheimer a dispărut. Se fac 3 cure.

2X 10.000

(fl II)

ml x2

la 12 ore

00/2)

Copiii în vîrstă de 2—7 ani, după o pregătire inițială din primele 4 zile cu fragmentarea identică, ca la sugari, se trece la tratamentul cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)*, în doze de 600 000 u.i./zi (cîte 1/2 flacon în fese separate), o dată pe săptămînă, în total 6 flacoane, respectiv 3 600 000 u.i. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină *(Efitard)*, un flacon/zi, după o pauză de 2 săptămîni.

5 x2 la 12 ore

50.000/2

Copiii în vîrstă de 7—12 ani, după pregătirea inițială identică cu cea a adulților, primesc 12 injecții de cîte 600 000 u.i. *(Moldamin)*, cîte un flacon de 600 000 u.i., la interval de 3 zile. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină *(Efitard)*, în doză de 800 000

ml x2 la 12 ore

00.000/2

II.

Cazurile de sifilis congenital observate încă se datoresc unor deficiențe organizatorice, în urmărirea și tratarea gravidelor bolnave de sifilis.

13.6.1.2.2. TRATAMENTUL SIFILISULUI LA COPIL

În această categorie, intră sifilisul congenital precoce și tardiv, cu semne de certitudine sau de probabilitate. Se iau în tratament și copiii născuți de mame, care au suferit de sifilis, caz în care se aplică un tratament profilactic (o singură cură).

În stabilirea diagnosticului de sifilis congenital, se folosesc atît manifestările clinice, cît și cele serologice, inclusiv serologia sîngelui din cordonul ombilical.

Tratamentul este în raport cu vîrsta și greutatea copilului, fiind vorba de un sifilis poliviscéral. Se impune multă prudență, pentru a evita reacția Herxheimer, uneori fatală.

La sugari, tratamentul se începe cu doze foarte mici de penicilină, pentru a evita reacția Herxheimer, care la sugari poate fi fatală. Se administrează penicilina G cristalină la 12 ore. La începerea primei serii de tratament, la toți nou-născuții și sugarii, în prima zi, se administrează 2 × 10 u.i.; în ziua a 2-a, se administrează 2 × 100 u.i.; în ziua a 3-a, se administrează 2 × 1 000 u.i.; în ziua a 4-a, — 2 × 10 000 u.i.; în ziua a 5-a, — 2 × 100 000 u.i. Este recomandabil să se asocieze corticoizi (Xclesten soluție, 8—16 picături/kilocorp/zi).

00 000/10
.000/10.
.000/10
200/10

La nou-născutul și la sugarul sub 4 kg greutate, se menține doza de 2 × 100 000 u.i./zi, care se administrează timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

00

La sugari în greutate de 4—9 kg, se începe cu aceeași doză fracționată, dar din ziua a 5-a se continuă cu 2 × 200 000 u.i., doză care se menține timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

x2 la 12 ore
(fl II)
(200/2)
1 000 /2)

La sugarii peste 9 kg greutate, se începe prima cură tot cu dozele treptate sus-amintite; din ziua a 5-a, se continuă cu o doză zilnică de 2 × 400 000 u.i., timp de 20 de zile.

x2 la 12 ore
(fl III
0/2)

La reluarea ulterioară a tratamentului, după o pauză de 2 săptămîni, doza inițială nu va mai fi fragmentată, întrucît pericolul reacției Herxheimer a dispărut. Se fac 3 cure.

x 10.000
(fl II)

Copiii în vîrstă de 2—7 ani, după o pregătire inițială din primele 4 zile cu fragmentarea identică, ca la sugari, se trece la tratamentul cu benzatinbenzilpenicilină (*Moldamin*), în doze de 600 000 u.i./zi (cîte 1/2 flacon în fese separate), o dată pe săptămînă, în total 6 flacoane, respectiv 3 600 000 u.i. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină (*Efitard*), un flacon/zi, după o pauză de 2 săptămîni.

ml x2
la 12 ore
00/2)
5 x2 la 12 ore
50.000/2

Copiii în vîrstă de 7—12 ani, după pregătirea inițială identică cu cea a adulților, primesc 12 injecții de cîte 600 000 u.i. (*Moldamin*), cîte un flacon de 600 000 u.i., la interval de 3 zile. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină (*Efitard*), în doză de 800 000

ml x 2 la 12 ore
00.000/2

Cazurile de sifilis congenital observate încă se datoresc unor deficiențe organizatorice, în urmărirea și tratarea gravidelor bolnave de sifilis.

13.6.1.2.2. TRATAMENTUL SIFILISULUI LA COPIL

În această categorie, intră sifilisul congenital precoce și tardiv, cu semne de certitudine sau de probabilitate. Se iau în tratament și copiii născuți de mame, care au suferit de sifilis, caz în care se aplică un tratament profilactic (o singură cură).

În stabilirea diagnosticului de sifilis congenital, se folosesc atît manifestările clinice, cît și cele serologice, inclusiv serologia sîngelui din cordonul ombilical.

Tratamentul este în raport cu vîrsta și greutatea copilului, fiind vorba de un sifilis polivisceral. Se impune multă prudență, pentru a evita reacția Herxheimer, uneori fatală.

fl I 200 000/10
fl II 20.000/10.
fl III 2000/10
fl IV 200/10

La sugari, tratamentul se începe cu doze foarte mici de penicilină, pentru a evita reacția Herxheimer, care la sugari poate fi fatală. Se administrează penicilina G cristalină la 12 ore. La începerea primei serii de tratament, la toți nou-născuții și sugarii, în prima zi, se administrează 2 × 10 u.i.; în ziua a 2-a, se administrează 2 × 100 u.i.; în ziua a 3-a, se administrează 2 × 1 000 u.i.; în ziua a 4-a, — 2 × 10 000 u.i.; în ziua a 5-a, — 2 × 100 000 u.i. Este recomandabil să se asocieze corticoizi (Xélèsten soluție, 8—16 picături/kilocorp/zi).

La nou-născutul și la sugarul sub 4 kg greutate, se menține doza de 2 × 100 000 u.i./zi, care se administrează timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

La sugari în greutate de 4—9 kg, se începe cu aceeași doză fracționată, dar din ziua a 5-a se continuă cu 2 × 200 000 u.i., doză care se menține timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

La sugarii peste 9 kg greutate, se începe prima cură tot cu dozele treptate sus-amintite; din ziua a 5-a, se continuă cu o doză zilnică de 2 × 400 000 u.i., timp de 20 de zile.

La reluarea ulterioară a tratamentului, după o pauză de 2 săptămîni, doza inițială nu va mai fi fragmentată, întrucît pericolul reacției Herxheimer a dispărut. Se fac 3 cure.

Copiii în vîrstă de 2—7 ani, după o pregătire inițială din primele 4 zile cu fragmentarea identică, ca la sugari, se trece la tratamentul cu benzatinbenzilpenicilină (*Moldamin*), în doze de 600 000 u.i./zi (cîte 1/2 flacon în fese separate), o dată pe săptămînă, în total 6 flacoane, respectiv 3 600 000 u.i. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină (*Efitard*), un flacon/zi, după o pauză de 2 săptămîni.

Copiii în vîrstă de 7—12 ani, după pregătirea inițială identică cu cea a adulților, primesc 12 injecții de cîte 600 000 u.i. (*Moldamin*), cîte un flacon de 600 000 u.i., la interval de 3 zile. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină (*Efitard*), în doză de 800 000

Z1 - 2x100
1 ml x 2 la 12 ore
(fl IV)
(200/2)
Z2 - 2x1000
1 ml x 2 la 12 ore
(fl III)
(2000/2)
Z3 - 2X 10.000
(fl II)
1 ml x 2 la 12 ore
(20.000/2)
Z4 - 0,5 x 2 la 12 ore
50.000/2
Z5 - 1 ml x 2 la 12 ore
200.000/2

20-6

Cazurile de sifilis congenital observate încă se datoresc unor deficiențe organizatorice, în urmărirea și tratarea gravidelor bolnave de sifilis.

13.6.1.2.2. TRATAMENTUL SIFILISULUI LA COPIL

În această categorie, intră sifilisul congenital precoce și tardiv, cu semne de certitudine sau de probabilitate. Se iau în tratament și copiii născuți de mame, care au suferit de sifilis, caz în care se aplică un tratament profilactic (o singură cură).

În stabilirea diagnosticului de sifilis congenital, se folosesc atît manifestările clinice, cît și cele serologice, inclusiv serologia sîngelui din cordonul ombilical.

Tratamentul este în raport cu vîrsta și greutatea copilului, fiind vorba de un sifilis polivisceral. Se impune multă prudență, pentru a evita reacția Herxheimer, uneori fatală.

La sugari, tratamentul se începe cu doze foarte mici de penicilină, pentru a evita reacția Herxheimer, care la sugari poate fi fatală. Se administrează penicilina G cristalină la 12 ore. La începerea primei serii de tratament, la toți nou-născuții și sugarii, în prima zi, se administrează 2 × 10 u.i.; în ziua a 2-a, se administrează 2 × 100 u.i.; în ziua a 3-a, se administrează 2 × 1 000 u.i.; în ziua a 4-a, — 2 × 10 000 u.i.; în ziua a 5-a, — 2 × 100 000 u.i. Este recomandabil să se asocieze corticoizi (Xélesten soluție, 8—16 picături/kilocorp/zi).

La nou-născutul și la sugarul sub 4 kg greutate, se menține doza de 2 × 100 000 u.i./zi, care se administrează timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

La sugari în greutate de 4—9 kg, se începe cu aceeași doză fracționată, dar din ziua a 5-a se continuă cu 2 × 200 000 u.i., doză care se menține timp de 20 de zile. Reluarea tratamentului se face după 2 săptămîni pauză. În total, se fac 3 cure.

La sugarii peste 9 kg greutate, se începe prima cură tot cu dozele treptate sus-amintite; din ziua a 5-a, se continuă cu o doză zilnică de 2 × 400 000 u.i., timp de 20 de zile.

La reluarea ulterioară a tratamentului, după o pauză de 2 săptămîni, doza inițială nu va mai fi fragmentată, întrucît pericolul reacției Herxheimer a dispărut. Se fac 3 cure.

Copiii în vîrstă de 2—7 ani, după o pregătire inițială din primele 4 zile cu fragmentarea identică, ca la sugari, se trece la tratamentul cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin)*, în doze de 600 000 u.i./zi (cîte 1/2 flacon în fese separate), o dată pe săptămînă, în total 6 flacoane, respectiv 3 600 000 u.i. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină *(Efitard)*, un flacon/zi, după o pauză de 2 săptămîni.

Copiii în vîrstă de 7—12 ani, după pregătirea inițială identică cu cea a adulților, primesc 12 injecții de cîte 600 000 u.i. *(Moldamin)*, cîte un flacon de 600 000 u.i., la interval de 3 zile. În caz de intoleranță, se administrează procainpenicilină *(Efitard)*, în doză de 800 000

fl I 200 000/10
fl II 20.000/10.
fl III 2000/10
fl IV 200/10

Z1 - 2x100
1 ml x 2 la 12 h
(fl IV)
(200/2)

Z2 - 2x1000
1 ml x 2 la 12 h
(fl III)
(2000/2)

Z3 - 2x 10.000
(fl II)
1 ml x 2
la 12 h
(20.000/2)

Z4 - 0,5 x 2 la 12 h
50.000/2

Z5 - 1 ml x 2 la 12 h
200.000/2

20.06

u.i./zi, timp de 20 de zile. După 2 săptămîni de pauză, se repetă o serie identică.

La copiii peste 12 ani, tratamentul este identic cu al adultului.

Controlul clinic și serologic se menține timp de 4 ani, și anume: trimestrial în primul an, și semestrial în anii următori. Dacă nu se obține negativarea serologică, se repetă curele, cu pauze de 3 luni (90 de zile).

Se recomandă ca, în toate cazurile de sifilis cîștigat sau congenital tardiv, care nu au prezentat reacție Herxheimer sau care au rămas cu serologia pozitivă, să se determine penicilinemia și, dacă aceasta este sub limita de 0,12 u.i./ml, să se asocieze probenecid.

13.6.1.3. EFICIENȚA PENICILINOTERAPIEI ASUPRA SEROLOGIEI ÎN SIFILIS ȘI URMĂRIREA SEROLOGICĂ POSTTERAPEUTICĂ

Capacitatea penicilinei de a influența și negativa reacțiile serologice depinde de momentul începerii tratamentului, în cursul evoluției bolii. Astfel, sifilisul primar seronegativ rămîne negativ după tratament, în perioada legală de control.

În sifilisul primar seropozitiv, reacțiile serologice s-au negativat astfel: în 75% din cazuri, după 3 luni de la încheierea tratamentului; în 90%, după 6 luni; în 97,5%, după 2 ani; în 2,5%, ulterior.

În sifilisul secundar, reacțiile serologice devin negative în 85% din cazuri, după 6 luni de la terminarea tratamentului, și în 95,7% după 2 ani (deci procentul este puțin mai scăzut decît în sifilisul primar seropozitiv), restul negativîndu-se în peste 2 ani.

Într-un mic număr de cazuri, care s-au negativat la sfîrșitul curei, s-au observat repozitivări sau oscilații serologice ulterioare. În sifilisul latent recent, s-au negativat în primii 3 ani o proporție de 60% din cazuri, cu un titru inferior față de formele floride, iar 40% din cazuri au fost incomplet negativate. În sifilisul latent tardiv, negativarea serologică completă și durabilă a fost obținută în 51,7% din cazuri (R. Dimitriu și colab.).

Durata de obținere a negativării seroreacțiilor, de epurare a imunoglobulinelor induse de infecția specifică, se corelează cu vechimea bolii, de care este strîns legată de altfel și intensitatea stimulării anticorpogenezei.

În formele recente de sifilis, negativarea postterapeutică a seroreacțiilor are loc în marea majoritate a cazurilor. În formele tardive, negativarea reacțiilor serologice se petrece în proporții și după durate de timp variate, iar tratamentul nu influențează în mod sigur și constant serologia. Se pot obține sterilizarea și vindecarea leziunilor, dar reacțiile serologice pot rămîne pozitive permanent sau pot să aibă un caracter oscilant. Situații de acest fel pot fi bine înțelese în lumina recentelor cercetări ale lui Collart, care a demonstrat că, la persoanele depistate și tratate în faze tardive ale infecției, se menține un număr de treponeme atipice, quiescente, lipsite de virulență, dar care își păstrează încă antigenitatea, continuînd astfel să întrețină formarea de anticorpi specifici, care stau la baza reacțiilor serologice pozitive permanente. În asemenea cazuri, testele de referință (TPI, FTA-Abs, TPHA) au o valoare deosebită în autentificarea unei serologii rezistente induse de astfel de treponeme în stare de latență în organism, și care pot fi favorabil influențate printr-un tratament mai tenace.

În țara noastră, actualele scheme de tratament, recunoscute de Ministerul Sănătății, indică și numărul și intervalele controalelor serologice, care trebuie efectuate după practicarea tratamentului. Astfel, dacă reacțiile serologice s-au negativat, se efectuează controalele serologice periodice trimestriale, în primul an, și semestriale încă 2 ani. Dacă serologia se menține pozitivă, se efectuează reacții serologice cantitative repetate. Cînd anticorpii reaginici scad continuu, se procedează la un control trimestrial pe o perioadă de 3 ani. Dacă titrul anticorpilor reaginici se menține sau înregistrează o ascensiune, se procedează la o reluare a tratamentului cu benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* în două cure de 18 000 000 u.i. După 2 ani de la încetarea acestui tratament, se face un bilanț de ansamblu clinic și serologic (examen neurologic, oftalmologic, cardiovascular, examen L.C.R. și testele FTA-Abs, TPI, TPHA), care permit concluzii finale asupra stării de sănătate a pacientului, din punct de vedere al infecției luetice.

13.6.1.4. INCIDENTE ȘI ACCIDENTE ALE PENICILINOTERAPIEI ÎN SIFILIS

În cursul terapiei cu penicilină pot surveni 2 tipuri de reacții adverse, și anume: incidente nealergice, dintre care cel mai semnificativ și cunoscut este reacția Jarisch-Herxheimer, și accidente alergice, cele mai importante și uneori grave.

Incidente minore: reacții dureroase locale, asociate uneori de infiltrații nodulare la locul injectării i.m. a preparatelor de penicilină-depozit; reacții febrile după benzatinbenzilpenicilină *(Moldamin),* prin efectul piretogen al unor loturi de benzatinpenicilină cu impurități.

Reacția Jarisch-Herxheimer (J. H.) reprezintă incidentul major nealergic. Se manifestă, cel mai adesea, printr-un puseu febril, care poate trece neobservat, printr-o exacerbare nu prea importantă a leziunilor, putînd să apară și o reacție meningiană, de obicei benignă. Apare cu precădere în sifilisul primar seropozitiv, și sifilisul secundar sau în sifilisul latent recent, ca urmare a administrării de la început a unor doze crescute de penicilină. Reacția J. H. este provocată de liza brutală a unui mare număr de *T. pallidum,* punîndu-se astfel în libertate o cantitate mare de endotoxine treponemice, care determină tulburările descrise, în patogenia cărora ar mai putea intra și unele componente imunologice.

În raport cu debutul infecției sifilitice, coincidența reacției febrile, în cursul unui tratament penicilinic, cu momentul începerii pozitivării reacțiilor serologice, al septicemiei sifilitice în preparare, constituie o puternică prezumție pentru diagnosticul unei reacții Herxheimer. Reacția J. H. din sifilisul secundar nu diferă de cea din sifilisul primar seropozitiv sau pe cale de pozitivare.

Referindu-se la cantitatea totală de penicilină, la care se produce reacția J. H., s-a constatat că acest incident, așa cum era de așteptat, apare la 1—2—3 zile la doze relativ mici de penicilină (200 000—700 000 u.i.) în sifilisul primar seropozitiv și în sifilisul secundar. Dimpotrivă, această reacție J. H. apare mai tîrziu după doze mai mari de peste 1—2 milioane la 4—6 milioane u.i. de penicilină, cînd tratamentul este început în stadiul seronegativ al sifilisului primar sau în sifilisul primar la început de pozitivare.

În Clinica I Dermatologie, pe loturile urmărite, proporția reacției J. H. a fost întîlnită la 12% dintre bolnavii tratați, procent care este mai mic, în comparație cu datele din literatură.

Pentru profilaxia reacției J. H., schemele terapeutice din țara noastră prevăd începerea tratamentului cu penicilină G cristalină, inițial în doze mici, care cresc treptat și sub control termometric.

În majoritatea cazurilor de reacție J .H., nici o măsură particulară nu trebuie luată, deoarece fenomenele în cauză dispar rapid, chiar dacă se continuă tratamentul cu aceleași doze. Apariția prereacției J. H. nu contraindică penicilinoterapia, deci aceasta va fi continuată, fără a crește însă doza pentru o perioadă de cîteva zile.

S-a constatat o anumită corelație între apariția reacției J. H., a puseurilor febrile și negativarea mai rapidă a reacțiilor serologice. Cînd apare reacția J. H., bolnavul are mai multe șanse să-și negativeze reacțiile serologice într-un timp mai scurt, reacțiile ușoare și mediul fiind un bun semn al eficienței tratamentului. În aceste condiții, ele nu trebuie inhibate, ci numai controlate prin antipiretice și antihistaminice.

Manifestarea clinică principală a reacției J. H. constă cel mai adesea într-o ascensiune termică, care se situează între 37,5° și 40°. Acest puseu termic, apare la 6—24 de ore de la injecția cu penicilină și dispare la întreruperea tratamentului. Dacă acest fapt nu se întîmplă, rareori durata puseului febril trece de 4 zile.

Febra, ca și celelalte fenomene care însoțesc puseul termic în cadrul reacției J. H. nu au caractere particulare. Trebuie reținut însă că aceste fenomene se însoțesc de prurit, de senzație de sufocare, de erupție cutanată de tip alergic, manifestări obișnuite în sensibilizările la penicilină.

Manifestări grave de tip J. H. pot să apară în luesul congenital la nou-născuți sau la gravidele luetice, fenomene produse de eliberarea rapidă a produselor antigenice, rezultate din liza treponemelor, situații care trebuie evitate, printr-un tratament foarte blînd.

Pentru prevenirea, evitarea sau atenuarea unor forme severe grave de reacție J. H., alături de antihistaminice, se asociază corticoizi la tratamentul penicilinic, cu rezultate bune. Corticosteroizii nu trebuie însă să devină o medicație de rutină în prevenirea și terapia oricărei reacții J. H.

În marea majoritate a cazurilor, reacțiile febrile J. H., care apar în timpul terapiei sifilisului cu penicilină, sînt ușor de recunoscut și precizat. Uneori, sînt însă unele dificultăți pentru diferențierea unei reacții J. H. de alte stări febrile, care apar în perioada de tratament a sifilisului recent cu penicilină. Din grupul acestor stări febrile, trebuie amintite: febra specifică de infecţie, febra care ţine de o stare gripală, febră legată de sensibilizarea uneori intraterapeutică la penicilină.

Febra specifică infecţiei sifilitice spre deosebire de reacţia J. H. poate să apară înaintea tratamentului cu penicilină, durează mai multe zile şi nu cedează la întreruperea terapiei penicilinice. Se poate suprapune reacţiei J. H.

În perioadele friguroase, în timpul unor epidemii de gripă, trebuie avută toată grija de a deosebi febra gripală de un veritabil puseu febril din reacţia J. H.

Unele reacţii febrile la penicilină pot fi datorate unor şarje de penicilină insuficient purificată sau unor resturi de substanţe cu rol piretogen de pe seringile sau acele insuficient curăţate. Foarte rar, şi o intoleranţă la penicilină se poate manifesta printr-o ascensiune febrilă, care poate fi în unele cazuri de cea mai mare gravitate. Desigur, o asemenea situaţie trebuie suspectată numai în cazul în care reacţia febrilă, apărută în cursul tratamentului cu penicilină al sifilisului florid, nu poate fi încadrată în nici una din reacţiile febrile mai sus citate. Într-o asemenea situaţie, trebuie manifestată toată prudenţa şi trebuie suspectată foarte probabil o sensibilizare intraterapeutică la penicilină care — atunci cînd este confirmată — impune eliminarea imediată şi obligatorie din tratament a penicilinei, şi înlocuirea ei cu un alt antibiotic.

Paradoxul terapeutic este un incident foarte grav al medicaţiei puternic spirocheticide, în cursul sifilisului tardiv visceral şi latent tardiv. A fost semnalat, pentru prima dată, de Wile (1922) după arsenobenzol şi întîlnit şi în ultimele decenii şi după penicilină, cu precădere în sifilisul nervos şi cardiovascular. Această reacţie poate uneori îmbrăca o evoluţie dramatică şi rapidă spre exitus. Acest risc terapeutic redutabil constă în reactivarea unor atingeri neurosenzoriale sau cardioaortice, care se poate manifesta prin paralizii, insuficienţă aortică dublată cu anevrism aortic disecant, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic. Fenomenele respective sînt atribuite resorbţiei prea rapide a infiltratului sifilitic prin terapia spirocheticidă foarte puternică. În urma acestei terapii, apare o evidentă discrepanţă între ameliorarea importantă a reacţiilor serologice şi starea anatomo-funcţională a organului afectat, care se deteriorează progresiv.

Din motivele arătate, se recomandă ca bolnavii cu sifilis tardiv, cu suspiciunea unei afectări cardiace sau nervoase să înceapă tratamentul antiluetic cu o medicaţie blîndă, în sifilisul cardioaortic de preferinţă cianura de mercur sau cu doze foarte reduse de penicilină.

Este necesar ca, înaintea tratamentului, bolnavul să fie investigat complet clinic şi paraclinic şi urmărit în tot cursul terapiei, spre a se evita la timp declanşarea acestei reacţii, care odată apărută, este ireversibilă.

Sindromul Hoigné. Semnalat pentru prima oară în 1962, acest sindrom este o manifestare pseudoanafilactică, care survine după administrarea penicilinei-depozit. Semnele clinice ale acestei reacţii apar rapid în cursul injectării preparatului sau imediat după injecţie. Simptomatologia acestui sindrom constă în: tahicardie, hipertensiune, stare de agitaţie anxioasă, cu senzaţie de moarte iminentă. Lipsesc: pruritul, erupţia urticariană, dispneea, cianoza, vomismentele, diareea, hipotensiunea, caracteristice manifestărilor de sensibilitate. Şi investigaţiile paraclinice negative (cutireacţia, i.d.r., TTL la penicilină etc.) pledează împotriva sensibilizării la acest antibiotic. Reluarea tratamentului cu penicilină se remarcă printr-o bună toleranţă. Acest sindrom este provocat de trecerea în circulaţie a unor particule din preparatele de penicilină-depozit, neavînd ca atare un substrat imunoalergic.

Cunoaşterea condiţiilor de apariţie a acestui sindrom este de mare importanţă, pentru a nu se renunţa — nefundamentat — cu uşurinţă la acest antibiotic, de importanţă majoră în terapia sifilisului.

Reacţii alergice la penicilină. Din cauza largei utilizări a penicilinei şi a derivaţilor semisintetici, în special pe cale injectabilă, alergia la acest antibiotic deţine o frecvenţă ridicată. Coeficientul reacţiilor alergice la penicilină, la bolnavii de sifilis, a variat pe diferite loturi de la 1 şi 1,6%. Cele mai frecvente sînt reacţiile urticariene, care depăşesc 50% din sensibilizările la acest antibiotic, cele umorale severe ating aprox. 10% din totalul alergiilor respective.

Desigur, frecvenţa reacţiilor alergice la penicilină nu este prea mare, posibilitatea unei reacţii anafilactice la penicilină este mică, iar riscul unei reacţii fatale este minim. Eventualitatea unei reacţii anafilactice grave este însă oricînd posibilă, ea putînd surveni în special în decursul a 30 de minute de la administrarea antibioticului, în care timp pacientul trebuie supravegheat îndeaproape, pentru a interveni de urgenţă, dacă este cazul.

Manifestările clinice ale sensibilizărilor la acest antibiotic sînt foarte variate, prezentîndu-se fie ca un prurit difuz, fie sub formă de raşuri de diferite tipuri (scarlatiniform, rujeoliform etc.) şi cel mai adesea sub formă de erupţii urticariene. Manifestările care survin tardiv scapă, din punct de vedere al corelaţiei etiologice, atît medicului, cît şi bolnavului.

Ca mecanism imunoalergic, penicilina produce tipuri variate de reacţii de sensibilizare, care se încadrează, în clasificarea propusă de Coombs şi Gell.

Vom insista asupra reacţiilor umorale de tip I (imediate şi accelerate) şi umorale de tip III, care necesită o bună cunoaştere.

Reacţii umorale de tip I imediat: urticaria acută imediată, edemul Quincke, şocul anafilactic. Acestea pot apărea după 10—30 minute pînă la 2 ore. Sînt mediate de IgE, anticorpii reaginici reprezentînd aprox. 10% din totalul reacţiilor induse de penicilină.

Primele două manifestări pot fi izolate, alteori se asociază ca elemente cutanate, în cadrul reacţiei anafilactice sistemice. În funcţie de constituţia bolnavului, manifestările morbide ale reacţiei anafilactice pot prezenta o predominanţă la nivelul aparatului cardiovascular (colaps grav) sau la nivelul aparatului respirator (astm şi rinită). În afara acestor 2 tipuri principale ale reacţiei anafilactice, se mai poate întîlni un tip cutanat (asociat cu edem Quincke și urticarie digestivă), un tip digestiv (cu vărsături, diaree) și desigur și cu stare de colaps.

Reacțiile accelerate apar la 2—48 de ore după injecție și îmbracă aceleași manifestări clinice ca și cele imediate, fiind însă mai atenuate. Șocul anafilactic este excepțional.

Tipul III de reacții umorale imediate, de obicei de complexe imune antigen-anticorp sînt reacții care apar întîrziat după 3—5 zile pînă la 28 de zile, fiind cele mai frecvente și mai puțin grave. Manifestările pot îmbrăca aspectul urticarian și de tip boala serului, cu febră, tumefacții articulare dureroase, mialgii, adenopatie sau erupție exantematică generalizată morbiliformă, scarlatiniformă, exfoliativă etc.

Reacțiile (hiperergice) care apar după o perioadă asemănătoare ca durată cu cele accelerate sau de tip III întîrziat, sînt de natură toxico-alergică. În acest grup, se încadrează reacțiile de tip Arthus local, angeite progresive, purpură anafilactică etc., care sînt induse prin complexe antigen-anticorp. Acest tip de manifestări nu sînt veritabile reacții la penicilină, ci foarte probabil sînt datorate unor impurități asociate în dizolvarea sau în prepararea penicilinei. Sînt așa-zișii „contaminanți imunogeni“, alături de care un rol îl are și acidul 6-aminopenicilanic. Marea majoritate a celor cu asemenea reacții vor tolera tratamentul ulterior la penicilină, cu excepția celor care produc anticorpi IgE în cursul tratamentului.

O serie de manifestări, ca sindromul Stevens-Johnson, Lyell, erupții morbiliforme etc., sînt încadrate mai recent în sensibilizările de tip celular, iar unii autori le încadrează în manifestări de tip III sau chiar I din schema lui Coombs și Gell.

Trebuie reținut că penicilina ca atare nu poate avea rol de haptenă și nu poate să formeze conjugate stabile cu proteinele, cu rol imunogen. Derivații de degradare ai penicilinei sînt însă foarte reactivi cu moleculele proteice. Principalii determinanți haptenici de degradare, cu rol în alergia umorală la penicilină, sînt : acidul peniciloic, acidul penicilenic, acidul penamaldic.

Acidul peniciloic este considerat determinantul haptenic major, care se formează în proporție de 95%, iar acizii penicilenic și penamaldic sînt considerați determinanți haptenici minori, deoarece, din punct de vedere chimic, se produc în cantități mai mici de 5%.

Pentru ca derivații haptenici ai penicilinei să devină imunogeni, trebuie să se formeze desigur conjugate haptenoproteice, cu legături ireversibile sau stabile, formînd peniciloați sau penicilinați.

Determinantul major peniciloil este incriminat în special în sensibilizările de tip I accelerate și tip III *a*.

Determinanții minori, după unii cercetători, sînt cel mai adesea răspunzători de reacțiile de tip I *a* imediate, explozive, anafilactice, mediate de IgE.

Sensibilizarea depinde de predispoziția genetică, de tipul, gradul și durata expunerii la antigen. Numai indivizii atopici, al căror cod genetic este intens programat pentru producerea de IgE, vor sintetiza astfel de anticorpi, cu cantități reduse de antigeni. Ceilalți indivizi pot să formeze și ei IgE și să dezvolte reacții alergice umorale, dar numai în urma expunerii exagerate la antigene.

Dat fiind faptul că penicilina este antibioticul optim în terapia sifilisului, precizarea sensibilizării la aceasta prezintă o importanță majoră, pentru evitarea unor accidente grave, care pot surveni în cazul administrării ei. În condițiile alergiei la penicilină, se apreciază că un test cutanat cu o cantitate foarte mică de alergen este cu siguranță mai puțin periculos decît administrarea oarbă a tratamentului cu acest antibiotic. Cît privește valoarea testelor cutanate la penicilină, pentru determinarea unui eventual risc de reacție anafilactică, se poate spune că această valoare este relativă, că ele pot fi considerate totuși ca foarte utile și orientative, cînd sînt interpretate în strînsă legătură cu rezultatele altor metode și mai ales cu anamneza, care nu trebuie minimalizată. Anamneza trebuie să includă cercetarea terenului atopic și trebuie, de asemenea, cercetat dacă pacientul a făcut un tratament anterior cu penicilină și dacă a avut o reacție alergică la aceasta.

În cazurile în care antecedentele semnalează clar reacții sistemice severe la penicilină, indiferent dacă testele sînt pozitive sau negative, nu se va administra penicilină, recurgîndu-se la alte antibiotice (tetraciclină, eritromicină), care pot fi administrate fără risc.

Testele cutanate sînt obligatorii, fără să se piardă din vedere că și acestea pot provoca reacții sistemice.

Testele cutanate pozitive la benzilpenicilină (singură) pot semnala, dar fără certitudine, posibilitatea unei reacții anafilactice.

Ca regulă generală, se începe testarea prin scarificare, urmată, dacă rezultatele sînt negative, de intradermoreacția la benzilpenicilină (0,01 ml), folosindu-se în aceste cazuri diluții de 10 u.i./ml pînă la 1 000 și 10 000 u.i./ml, soluția standard fiind de 100 000 u.i./ml.

Avîndu-se în vedere atît limitele specificității, cît și unele riscuri ale testării la penicilină și pornind de la necesitatea unei mai precise diagnosticări și preveniri ale riscului alergiei umorale, gravă la acest antibiotic, în anii din urmă s-a reușit realizarea unor preparate antigenice de testare a alergiei la penicilină, care dau indicații cu un mai înalt grad de specificitate și conferă în același timp o mai mare securitate în aplicarea lor. Astfel, pornindu-se de la metabolitul peniciloil, s-a realizat pentru testare antigenul PPL (peniciloil-polilisin), preparat comercializat sub denumirea de Prepen, care nu este imunogen.

Testele cutanate pozitive la PPL evidențiază în special alergia accelerată la penicilină, asociindu-se mai rar cu o reacție anafilactică.

Preparatul pentru testare M.D.M. (mixtura determinanților minori), în compoziția căruia intră benzilpenicilina cristalină, benzilpeniciloatul de Na este mult mai util, pentru evidențierea riscului alergiei explozive anafilactice.

Testele cutanate pozitive la M.D.M. și penicilină, în special în cazul antecedentelor la reacții imediate, indică un risc mare de apariție a unor reacții anafilactice în cazul administrării penicilinei. Pacienții fără antecedente de alergie la penicilină, dar care prezintă testele la PPL și M.D.M. pozitive sînt mai expuși să dezvolte reacții imediate, în cazul administrării ulterioare de penicilină, decît pacienții cu teste negative. Cei cu antecedente alergice la penicilină, dar cu teste negative la PPL și M.D.M. pot să fie mai puțin expuși să dezvolte reacții alergice imediate și accelerate la penicilină.

Reacțiile cutanate negative la PPL și M.D.M. reprezintă un puternic argument pentru scăderea sau chiar dispariția sensibilității la penicilină și induc o relativă siguranță în administrarea unui tratament ulterior acestui antibiotic.

Testele in vitro (hemaglutinarea pasivă, TTL etc.) sînt de mai mică importanță în autentificarea alergiei umorale la penicilină. Ele trebuie coroborate cu testele cutanate și anamneza în elucidarea sensibilizării la acest antibiotic.

În ce privește *prevenirea* și *tratamentul șocului anafilactic*, reamintim cîteva principii mai importante :

După injectarea penicilinei, pacientul trebuie obligatoriu reținut și supravegheat în cabinetul medical timp de 15—30 minute, astfel încît la nevoie terapia de urgență să poată fi instituită în primele manifestări, cunoscut fiind faptul că o terapie promptă va ameliora prognosticul și evoluția reacției.

În acest sens, trebuie reamintit că nici un medic nu-și poate permite administrarea unui medicament care poate induce o reacție anafilactică, fără să aibă la îndemînă o trusă de urgență.

Tratamentul urmărește ca obiective mari :

— combaterea hipotensiunii și colapsului vascular, prin creșterea de urgență a tonusului fibrelor netede, diminuarea permeabilității vasculare și refacerea volemiei ;

— combaterea insuficienței respiratorii provocate de edemul glotic și de spasmul bronhiilor ;

— asigurarea oxigenării.

Terapia se poate împărți în 2 stadii :

— terapia imediată, promptă, care se inițiază la toți cei cu semne precoce de anafilaxie (adrenalină 0,5 ml subcutanat, instalarea bolnavului în decubit dorsal, oxigenoterapie etc.) ;

— terapia susținută de întreținere, care se efectuează pacienților, care nu au răspuns la terapia imediată (perfuzii pentru refacerea volemiei, noradrenalină, corticoterapie etc.).

Trusa de urgență în aceste situații trebuie să conțină 2 medicații esențiale : hormoni medulosuprarenali, în primul rînd adrenalina, cel mai rapid dintre antagoniștii histaminei, și glucocorticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon). Dozele de hemisuccinat de hidrocortizon, recomandate de unii autori, ajung la 600 mg pînă la 1—2 g/24 de ore. De cea mai mare importanță, în șocurile severe, este refacerea volemiei prin perfuzii.

13.7. COMBATEREA ȘI PREVENIREA BOLILOR TRANSMISIBILE PE CALE SEXUALĂ

Bolile transmisibile pe cale sexuală (M.T.S.) cuprind *bolile venerice majore* și grupul așa-ziselor *venerii minore.*

În categoria bolilor venerice majore, intră *sifilisul* și *infecția gonococică,* care reprezintă o problemă prioritară de sănătate publică pe plan național și mondial, *boala Nicolas-Favre* și *șancrul moale* (ultimele două excepțional de rar întîlnite azi la noi în țară).

Veneriile minore sînt importante nu numai prin frecvență, cît mai ales prin repercusiunile mari asupra sănătății publice, fiind implicate în sterilitatea feminină și masculină, în problema avorturilor, a mortalității și patologiei perinatale, în patologia genitourinară.

Lupta de combatere a acestor boli trebuie să se bazeze pe cunoașterea epidemiologiei lor și să țină seama că aceste boli au caractere epidemiologice comune. În profilaxia acestor boli, trebuie să se țină seama de toți acei factori epidemiologici, care contribuie la răspîndirea și menținerea morbidității lor.

În acțiunea de combatere și prevenire a acestui tip de boli transmisibile, în țara noastră, stă concepția antiepidemică în virtutea căreia au fost instituite măsuri adecvate, care țintesc la ameliorarea continuă a sănătății populației și în acest domeniu și care traduse în viață au dus la scăderea importantă a morbidității generale prin bolile majore transmisibile pe cale sexuală.

În cele ce urmează, ne vom ocupa de măsurile de combatere și de prevenire a acestor afecțiuni, cu precădere aplicate în sifilis și gonoree.

Măsurile de combatere se întreprind cînd s-a declarat boala și cuprind: lupta în focar, izolarea bolnavilor contagioși, declararea și informarea epidemiologică, ancheta epidemiologică, supravegherea medicală și tratamentul contacților și evidența bolnavilor.

Lupta în focar. Prin focar de boală transmisibilă pe cale sexuală, se înțelege bolnavul atins de o asemenea afecțiune infecțioasă, sursa sa de infecție și contacții săi sexuali și familiali. Lupta în focar urmărește asanarea acestuia prin depistarea tuturor bolnavilor, izolarea celor contagioși pentru tratament și tratarea ambulatorie a celor necontagioși.

În cadrul luptei în focar, autoritățile sanitare se vor bizui pe măsurile de izolare, de informare și anchetă epidemiologică.

Izolarea în spital este obligatorie pentru următoarele categorii de bolnavi:

— bolnavi suspecți sau cu diagnostic de sifilis recent și sifilis congenital precoce, șancru moale, limfogranulomatoză veneriană;

— bolnavii de sifilis terțiar, cu manifestări:

— bolnavi care necesită tratamente speciale cu intoleranță la antibioticele obișnuite;

— bolnavi de sifilis în tratament ambulator, recalcitranți la tratament;

— sursele polivalente de boli transmisibile pe cale sexuală, care nu urmează tratamentul în policlinică sau nu reacționează corespunzător la tratamentul ambulator ;

— vulvovaginitele gonococice ale fetițelor.

Internarea se face pe toată perioada de contagiozitate a bolii și după aprecierea medicilor dermatovenerologi.

Informarea epidemiologică. Orice medic care depistează un suspect sau bolnav de o M.T.S. majoră are obligația să-l comunice în 24 de ore cabinetului dermatovenerian din dispensarul policlinic de domiciliu, obligație care revine și spitalului în care s-au internat astfel de bolnavi.

Cabinetul dermatovenerologic din dispensarul policlinic de domiciliu începe, în decurs de alte 24 de ore, o anchetă epidemiologică cît mai completă și bine efectuată, solicitînd eventual sprijinul curent și altor unități sanitare, din teritoriul căruia provin sursa sau contacții bolnavului. Se alcătuiesc fișe pentru fiecare caz nou de boală veneriană majoră. Păstrarea secretului profesional este obligatorie pentru întreg personalul care participă la efectuarea anchetei epidemiologice.

Ancheta epidemiologică reprezintă una dintre cele mai eficiente metode de luptă antiveneriană. Ea se face de către biroul epidemiologic specializat în această direcție și se consemnează într-o fișă de anchetă epidemiologică în bolile venerice. Ancheta constă din interogatoriul bolnavului de M.T.S., pentru identificarea sursei de infecție și a contacților sexuali, și apoi din activitatea pe teren.

Interogatoriul bolnavului se face cu mult tact de către un personal mediu cu experiență și special instruit și format în acest domeniu, care caută să afle date cît mai precise despre sursa bănuită și contacții sexuali (nume, adresă, profesiune, loc de muncă, anturaj etc.).

Imediat după aflarea acestor date, începe activitatea în teren, deplasarea la adresele date de bolnav, pentru a verifica exactitatea celor afirmate de acesta, invitarea persoanelor indicate la dispensarul dermatovenerian pentru controlul clinic, serologic și bacteriologic, în scopul precizării diagnosticului și al începerii tratamentului corespunzător. Surse de îmbolnăvire și contacții sexuali depistați vor fi scoși imediat din circuitul epidemiologic, prin internarea și tratarea în spital a celor contagioși și prin tratament ambulator preventiv pentru contacții aparent sănătoși. Insistența și abilitatea cu care se efectuează interogatoriul bolnavului, precum și promptitudinea și exactitatea activității în teren pentru depistarea sursei și contacților, constituie verigi importante pentru asanarea focarelor M.S.T.

Supravegherea clinică și serologică și tratamentele ambulatorii se efectuează în dispensarul policlinic de domiciliu sau de întreprindere.

Evidența bolnavilor. Pentru ca lupta antiveneriană să fie eficientă, serviciul dermatovenerologic din policlinică și dispensarul medical teritorial trebuie să țină o evidență amănunțită privind efectuarea tratamentelor, supravegherea clinică și serologică a bolnavilor, precum și scoaterea lor din evidență.

Tratamentul reprezintă metoda de bază în sterilizarea surselor de infecție. El este gratuit și obligatoriu și pentru a fi eficient trebuie aplicat cît mai precoce și corect.

Măsurile de prevenire țintesc la preîntîmpinarea apariției M.T.S. sau la depistarea precoce a acestor boli.

În scopul realizării acestor măsuri preventive, se practică supravegherea epidemiologică a populației, obiectiv care se traduce în viață printr-o serie de măsuri, care interesează un mare ansamblu al populației. Astfel, unitățile sanitare sînt obligate a efectua următoarele examene și controale medicale : examenul medical în vederea angajării (clinic și serologic), examenul medical prenupțial, examenul medical periodic al gravidelor ; examenul medical de bilanț al elevilor din ultimul an de liceu și examenul medical la admiterea în învățămîntul postliceal și superior ; examenul medical al donatorilor de sînge ; controlul serologic, pentru depistarea sifilisului la bolnavii tratați de gonoree și al tuturor bolnavilor internați în spital.

În același scop, se mai întreprind : controale medicale și serologice ale celor care urmează un tratament balnear ; control periodic antivenerian clinic și serologic al unor categorii de populație cu risc epidemiologic venerian crescut (personalul din unitățile de alimentație publică, din serviciile de cazare publică, personalul de îngrijire din creșe, cămine, leagăne de copii etc. ; conducători profesioniști de autovehicule etc.).

Pe linia acelorași măsuri, se mai înscriu : controlul periodic antivenerian al surselor potențial polivalente de M.T.S. Astfel, sînt supuse acestui control persoanele aparent sănătoase, care în decursul ultimelor 2—3 luni au avut contacte sexuale cu cel puțin 5 parteneri, stabiliți de ancheta epidemiologică, precum și persoanele comunicate de organele de miliție pentru a fi supuse controlului periodic antivenerian.

Protecția populației sănătoase. Măsurile de protecție a populației sănătoase se axează pe profilaxia individuală și pe educația sanitară antiveneriană.

Profilaxia individuală este puțin eficientă și urmărește prevenirea infecției veneriene (folosirea de prezervative, aplicarea unei pelicule de tetraciclină pe organele genitale înainte de raportul sexual, spălarea cu apă și săpun a organelor genitale imediat după contactul sexual).

Educația sanitară antiveneriană are un rol hotărîtor în profilaxia și combaterea M.T.S. Ea trebuie precedată de educația sexuală, care este necesar să înceapă la 13—14 ani. Activitatea de educație sanitară se va diversifica, în raport cu grupele și categoriile de populație cărora li se adresează. Această activitate se axează pe următoarele aspecte :

— modul de transmitere și manifestările de debut ale bolilor transmise pe cale sexuală și avantajele prezentării la medic la primele semne de boală ;

— evoluția și complicațiile bolilor transmise pe cale sexuală :

— cunoașterea și utilizarea mijloacelor de profilaxie antiveneriană ;

— pericolul infecției cu boli venerice pentru bolnav, familie și colectivitate ;

— avantajul tratamentului precoce și corect ;

— necesitatea și obligativitatea legală a tratamentului acestor boli și a respectării indicațiilor privitoare la examenele clinice și de laborator ;

— importanța declarării sursei și a contacților pentru eradicarea bolilor transmise pe cale sexuală.

Educația sanitară antiveneriană trebuie să fie continuă, să se desfășoare după un plan bine stabilit, periodic, fiind necesară analiza eficienței ei, în funcție de rezultatele testărilor făcute și a tendințelor morbidității prin M.T.S. Trebuie lămurită populația asupra pericolului venerian, relevîndu-se faptul că acest tip de boli transmisibile au încă o morbiditate crescută și un mare potențial exploziv.

Este necesar a fi, cu precădere, edificați asupra acestor probleme populația tînără, care trebuie să știe ce atitudine să adopte, atunci cînd s-au îmbolnăvit. Trebuie să le fie clar că ei nu trebuie să-și ascundă boala sau să și-o trateze empiric. Trebuie imprimat în mintea oamenilor și mai ales a tinerilor că, la cea mai mică leziune a organelor genitale, este necesar să se prezinte la cel mai apropiat serviciu medical de specialitate, pentru precizarea diagnosticului și — dacă este cazul — pentru efectuarea tratamentului adecvat. O dată cunoscută importanța pericolului venerian de către masele largi, trebuie dusă o luptă perseverentă, pentru antrenarea lor în reducerea morbidității prin M.T.S., pe calea răspîndirii cunoștințelor de epidemiologie și profilaxie a acestor boli, pentru desfășurarea unei vieți normale, prin influențarea favorabilă a comportamentului sexual și moral, prin evitarea contactelor sexuale întîmplătoare și cu persoane necunoscute.

Educația sanitară antiveneriană se poate realiza prin convorbiri organizate cu grupe de populație, prin conferințe, prin broșuri și reviste, prin radio și televiziune etc. Cele mai eficiente mijloace sînt însă filmele de educație sanitară, axate pe aceste teme, prezentate într-o formă atractivă și accesibile informării și educării marelui public.

O atenție deosebită trebuie acordată educației sanitare antiveneriene în școli, elevilor prin lecții ținute de către dermatovenerologi sau medici de medicină generală, potrivit unei tematici elaborate în colaborare cu laboratorul de educație sanitară.

Trebuie asigurată pentru tineret o bună educație sexuală și creată o mentalitate pe baze științifice în materie de sexualitate încă din perioada de școlarizare, înainte să apară deprinderi mai greu de îndepărtat.

Tineretul trebuie îndrumat pe calea unei morale sănătoase, a evitării oricăror legături cu elemente corupte, a evitării lecturii unor cărți cu conținut erotic, care răscolesc instinctul sexual.

Trebuie canalizate preocupările sale către muncă perseverentă, spre activitate intelectuală, cultural-artistică, sportivă, spre folosirea în modul cel mai rațional și avantajos a excesului de energie a acestei vîrste.

O luptă antiveneriană, prin măsuri de combatere și prevenire bine organizate și perseverente, cu cadre suficiente și bine pregătite, coroborată cu ameliorarea factorilor sociali, economici și demografici, poate duce la reducerea progresivă a bolilor transmisibile pe cale sexuală și, în viitor, la eradicarea acestor boli.

BIBLIOGRAFIE

CATERALL R. D. — Sexually Transmitted Diseases. În : Recent Advances in Dermatology. Ed. A. Rook-Churchill Livingstone, 1977.

COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în Dermatovenerologie, Ed. medicală, București, 1976.

COLȚOIU AL. și colab. — Cîteva actualități în serodiagnosticul sifilisului privitoare la aplicarea în practica de laborator a reacțiilor care utilizează Treponema pallidum ca antigen, *Dermato-Venerologia*, 1980, 1, p. 19—20.

COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA — Considerații asupra reacțiilor adverse la penicilină survenite în cursul tratamentului antiluetic, *Dermato-Venerologia*, 1979, 3.

CONU A., COLȚOIU AL., NICOLESCU FL. — Atlas de Dermatovenerologie, Ed. medicală, București, 1980.

CONU A. — Dermatovenerologie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1976.

DEGOS R. — Dermatologie. Flammarion Médicine Science, Paris, 1953.

DIMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, București, 1970.

DUCA EUGENIA și colab. — Microbiologie medicală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1979.

DUPERRAT B. — Précis de Dermatologie, Masson, Paris, 1959.

FITZPATRICK TH. B. și colab. — Dermatology in General Medecine. McGraw Hill Book Co., 1979.

GENIAUX M. M. și colab. — Immunologie de la Syphilis, *Bordeaux Méd.*, 1975, 8, 17, p. 1 973—1 980.

KING A. și colab. — Veneral Diseases, Baillière Tindal-London Cassel Ltd., 1980.

KORTING G. W. — Atlas de Dermatologie Pediatrique, Masson. Paris, 1969.

LEFÈVRE și colab. — Aspecte moderne de la sérologie de la syphilis, *Gaz. Méd. de France*, 1977, 84, 36, 4 019—4 025.

LEIDER M. — Practical Pediatric Dermatology, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1961.

LEVER F. WALTER — Histopathology de la peau, Masson, Paris, 1969.

LONGHIN S., POPESCU A. — Biologia Treponemei pallidum, Ed. Academiei R.S.R. București, 1969.

MONACELLI M. — Dermatologia e venerologia, Ed. dr. Francesco Vallardi, Milano, 1967.

NICOLAU ȘT. GH. și colab. — Dermatologie și Venerologie, Ed. medicală, București, 1958.

ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. J. G. — Textbook of Dermatology, Blackwell scientific Publications, 1979.

* * * — Bericht über das WHO-Symposium, Überwachung und Kontrolle sexuelle übertragbarer Krankheiten (21—25.9.1976, Viena), *Derm. Wschr.*, (1977), 314—317.

* * * — Les Infections Tréponémiques, Rapport d'un groupe scientifique de l'O.M.S. Genève, 1982.

* * * — U.S.S.M. — Probleme actuale în sifilis, Consfătuirea de Dermatologie, Baia Mare, 1978.

* * * — Buletinul Ministerului Sănătății, nr. 4/1979.

14. PARAZITOLOGIE EXOTICĂ

Prof. dr. doc. VIRGIL NITZULESCU

14.1. DIZENTERIA AMIBIANĂ

Amibele sînt *protozoare* din clasa *rizopode*. *Corpul* lor, unicelular, este alcătuit din 2 pături : una internă, granulară (endoplasma) şi una externă, hialină (ectoplasma). Aceasta din urmă emite emergenţe, numite *pseudopode*, graţie cărora amibele se pot deplasa. În endoplasmă, se găseşte *nucleul*, cu o structură caracteristică, prin care amibele parazite pot fi clasificate în mai multe genuri.

Din genul *Entamoeba*, face parte *Entamoeba histolytica*, parazit al intestinului gros, care provoacă boala denumită *amibiaza intestinală dizenterigenă* sau *dizenteria amibiană.*

Entamoeba histolytica poate îmbrăca, în viaţa parazitară, 2 forme deosebite, şi anume :

— *Forma histolytica* (30—40 μm) este forma agresivă ; produce pseudopode brusc şi se deplasează cu repeziciune în anumite direcţii. Se hrăneşte cu hematii şi poate provoca ulceraţii ale mucoasei intestinale.

— *Forma minuta* (15—20 μm) este neagresivă, se hrăneşte cu floră şi faună intestinală. Se deplasează foarte lent în direcţii variate. Numai în această formă se poate transforma în chisturi, care sînt eliminate în mediul extern şi reprezintă elementele de propagare a dizenteriei amibiene. Chisturile au o formă sferică, mărginite de o coajă groasă. Posedă 4 nuclei, cu structura caracteristică a genului şi cîteva baghete siderofile, scurte şi cu capetele rotunjite (fig. *14.1.*).

Rolul patogen. În forma *histolytica*, amibele se îngrămădesc în anumite puncte ale mucoasei intestinale şi pătrund prin mucoasă, în care îşi sapă un canal îngust, trec prin musculara mucoasei şi se opresc în pătura submucoasă, în care determină o necroză, urmată de un abces. Punga abcesului rămîne în comunicaţie cu cavitatea intestinală prin canalul străbătut. Abcesul capătă prin aceasta înfăţişarea caracteristică numită „în buton de cămaşă“ (fig. *14.2.*). Cu cît abcesul se măreşte, mucoasa de deasupra lui, nemaifiind hrănită, se decolează şi el se transformă într-o ulceraţie larg deschisă, de dimensiuni variabile, cu fundul murdar şi cu marginile neregulate.

Sindromul dizenteric. Cînd asemenea ulcerații se formează în regiunea rectosigmoidiană, se produce sindromul dizenteric ca o manifestare caracteristică, fiind reprezentat prin scaune numeroase, sanguinolente, dureri abdominale și tenesme.

Durerile abdominale sînt intermitente. Apar la intervale variate, sub forma unor colici expulzive, urmînd traiectul colonului. Ele sînt însoțite de senzația unei necesități imperioase de defecare și de tenesme. Acestea reprezintă eforturi considerabile de defecare, urmate de eliminarea minimă a unei cantități infime de mucozități sanguinolente, cunoscute sub numele de „scuipat rectal". Ele se datoresc iritației interoceptorilor din peretele rectului. În intervalele dintre colici, bolnavul rămîne cu o durere surdă.

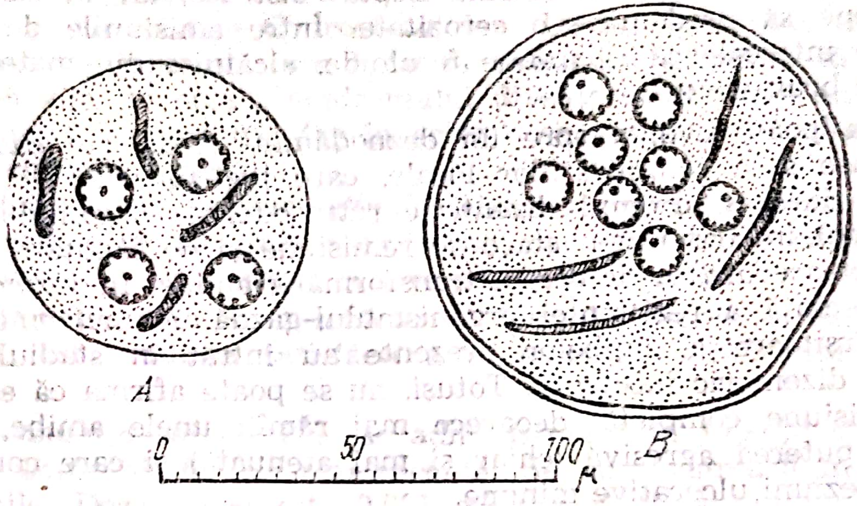


Fig. 14.1. — A. Chist de Entamoeba dysenteriae.
B. Chist de Entamoeba coli.

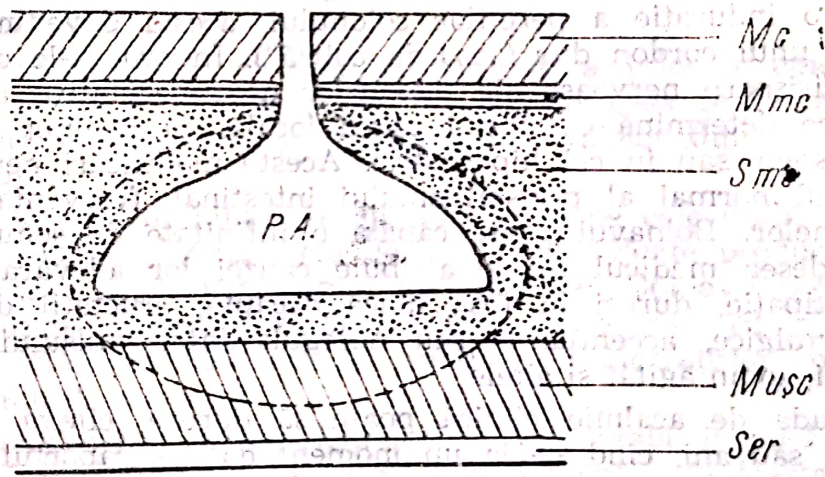


Fig. 14.2. — Abces în „buton de cămașă" (schemă) *în dizenteria amibiană :*

Mc — mucoasă ; *Mmc* — musculara mucoasei ; *Smc* — submucoasa ; *Musc* — musculoasa ; *Ser* — seroasa ; *P.A.* — punga abcesului (linia întreruptă indică dezvoltarea abcesului).

În numeroasele *scaune* emise (între 5—6 pînă la 15—20 pe zi) predomină *mucusul.* El apare încă din perioada prodromică, dînd scaunului o aparență lucioasă și devine din ce în ce mai abundent. La mucus se adaugă *sîngele*, rezultat din congestia intensă a mucoasei și ruperea de capilare, ca o consecință a acțiunii litice a amibelor. Se adaugă și resturi de mucoasă sfacelată.

Dacă sindromul dizenteric durează și are o intensitate mare, glandele mucoase se epuizează și sînt treptat distruse, iar în locul mucusului începe să predomine o serozitate. Între emisiunile de „scupiat rectal“, se intercalează și scaune fecaloide, alcătuite din material fecal de culoare brun-verzuie.

Boala poate evolua spre un deznodămînt fatal, din cauza toxemiei intense și a complicațiilor locale, care pot surveni. De cele mai multe ori, însă, sindromul dizenteric retrocedează, atenuîndu-se treptat, bolnavul intrînd într-o stare de remisiune și de sănătate aparentă. Această retrocedare se datorește transformării amibei în *forma minuta*, ca o consecință a rezistenței organismului-gazdă. Atunci cînd majoritatea covîrșitoare a amibelor prezente au intrat în stadiul *minuta*, sindromul dizenteric încetează. Totuși, nu se poate afirma că este vorba de o remisiune completă, deoarece mai rămîn unele amibe, care își păstrează puterea agresivă (chiar și mai atenuată) și care continuă să provoace leziuni ulcerative minime.

Procesul reparator al fostelor leziuni ulceroase se realizează prin *cicatrizări fibroase*, care pot duce la strîmtorări ale calibrului intestinal și la o indurație a pereților colonului, acesta devenind palpabil sub forma unui cordon dur („coardă colică“). În procesele cicatriceale, se prind firișoare nervoase ale plexurilor neurovegetative ale mucoasei, ceea ce determină o *nevrită colică* locală, cu răsunet la distanță în plexul solar sau în cel hipogastric. Aceste modificări nervoase tulbură mersul normal al peristaltismului intestinal, frecvența și caracterul scaunelor. Bolnavul poate căpăta o infinitate de semne minore, pe care adesea medicul nu le atribuie cauzei lor adevărate. Se pot cita : constipație, dureri în fosa iliacă dreaptă, eructații după mese, dureri nevralgice, accentuarea sau neregularitatea pulsului, tulburări vasomotorii, somn agitat și altele.

Perioada de acalmie clinică poate să dureze cîteva săptămîni, cîteva luni sau ani, cînd — la un moment dat — raportul între cele 2 stadii ale amibei se modifică din nou. Din cauza unor circumstanțe întîmplătoare (surmenaj, oboseală, diete alimentare nepotrivite etc.), precum și altor cauze care duc la slăbirea rezistenței organismului-gazdă, forma *histolytica* reîncepe să predomine, provocînd un nou puseu de sindrom dizenteric. Dizenteria amibiană este o boală cronică, în cursul căreia stadii acute alternează cu stadii de acalmie.

Complicații :

— *complicații locale* (perforație intestinală urmată de peritonită ; hemoragie prin ruptura de vase ; forma gangrenoasă ; apendicita ; amibomul, care este o neoformație benignă, de natură inflamatorie reacțională, considerată ca o manifestare alergică a peretelui colonului în prealabil sensibilizat) ;

— *complicații extraintestinale* (abces amibian hepatic, hepatită amibiană nesupurativă ; abces amibian pulmonar ; abcesul cerebral amibian).

Diagnostic. *Examenul coproparazitologic* confirmă diagnosticul de ambiază intestinală. La purtătorii în stare de remisiune clinică, se evidențiază *chisturi* caracteristice cu 4 nuclei, însoțite adesea de celule eozinofile și de cristale Charcot-Leyden. Deoarece eliminarea chisturilor se face intermitent, este bine ca o analiză negativă să se repete după 5—6 zile. În cursul sindromului dizenteric, formele histolitice nu se transformă în chisturi, dar în schimb se găsesc aceste forme încărcate cu hematiile ingerate.

În localizările *extraintestinale* (abces hepatic, pulmonar sau cerebral), se pot evidenția *forme amibiene,* dar ele trebuie căutate nu în centrul necrozat al abcesului, ci spre periferia acestuia.

Tratament. Pentru îndepărtarea formelor agresive histolitice, se utilizează, cu rezultate satisfăcătoare : emetina, niridazolul și metronidazolul.

Emetina, în soluție 2%, se administrează în injecții subcutanate. Soluția trebuie să fie cît mai recentă. Se administrează în cicluri de cîte 10 zile. Doza pe zi este 0,001 g/kilocorp. Se supraveghează atent pulsul și tensiunea arterială. Tratamentul se oprește, dacă apar semne de intoleranță. Ciclurile de tratament se repetă la intervale de cel puțin 6 săptămîni.

2-Dehidroemetina, emetină de sinteză, a înlocuit emetina, fiind mai puțin toxică și eliminîndu-se mai repede, ceea ce permite utilizarea ei în doze mai mari și scurtarea intervalelor dintre ciclurile de administrare.

Niridazolul (Ambilhar) se administrează pe cale orală, în doză de 25 mg/kilocorp/zi, într-un ciclu de 7—10 zile. Poate produce tulburări cardiovasculare și nervoase (mai ales psihice). Bolnavii pot manifesta o excitabilitate exagerată și agresivitate. Are însă, ca și emetina, o eficacitate foarte ridicată atît în tratamentul ulcerațiilor colonului, cît și al abcesului hepatic.

Metronidazolul se administrează pe cale orală, în doză de 35 mg/ /kilocorp/zi, într-un ciclu de 10 zile. În general, este foarte bine tolerat. Este foarte eficace atît în combaterea ulcerațiilor colonului, cît și a abcesului hepatic.

Clorochina a dat rezultate foarte bune în tratamentul abcesului hepatic, deoarece se concentrează mult mai mult în ficat decît în pereții colonului. Clorochina nu este eficace decît în abcesul hepatic. Copiii tolerează însă clorochina mai puțin bine decît adulții.

Amibicide de contact. Pentru combaterea formei *minuta,* se utilizează medicamente de contact direct. Rezultate bune se obțin cu un preparat (Intestopan), care conține pe comprimat 200 mg broxichinoleină și 40 mg brobenzoxaldină. La adult, doza este de 6 compr./zi. La copilul sub vîrsta de 2 ani, doza este de 1 compr./zi, divizat în mai multe prize. La copilul peste vîrsta de 2 ani, doza este de 2—3 compr./ /zi (după vîrstă). Tratamentul se face într-un ciclu de cel mult 10 zile, care se poate repeta după 10—15 zile. Prelungirea unui ciclu de tratament peste 10 zile poate duce la fenomene secundare nedorite.

Alţi paraziţi intestinali la om din genul Entamoeba :

— *Entamoeba dispar* este o amibă intestinală negativă. nepatogenă, care produce chisturi cu 4 nuclei, asemănătoare cu acelea produse de forma minuta a amibei dizenterigene. La examenul coproparazitologic, ea poate fi confundată cu această specie. A fost descoperită în 1925 de É. Brumpt, care a arătat că este o specie distinctă, neagresivă, independentă. Foarte recent (1980), G. Charmot arată că în specia *E. histolytica* ar exista tulpini genetic deosebite. Unele se multiplică de predilecţie în ficat, iar altele în colon. Cu această ocazie, el atrage din nou atenţia asupra speciei *Entamoeba dispar*, pe care o consideră genetic neagresivă şi deosebită de *E. histolytica*, dînd dreptate vederilor lui É. Brumpt. Existenţa speciei *Entamoeba dispar* ca o specie genetic deosebită are o mare importanţă, din punct de vedere epidemiologic.

— *Entamoeba hartmanni* (fig. 14.3.) este o amibă foarte mică, care în stadiul vegetativ nu depăşeşte 10 µm. Cei mai mari indivizi nu ajung la dimensiunea celor mai mici indivizi ai speciei *E. histolytica* (L. Lamy). Chisturile au 4 nuclei şi nu depăşesc în diametru 10 µm. Chisturile se deosebesc de cele de *Entamoeba histolytica* şi *minuta* prin aceea că posedă foarte numeroase baghete siderofile, lungi şi subţiri (É. Brumpt). Unii autori nu o recunosc ca o specie independentă. Alţi autori (É. Brumpt şi alţii) o consideră ca o specie deosebită, totdeauna neagresivă şi uşor de recunoscut prin dimensiunile ei.

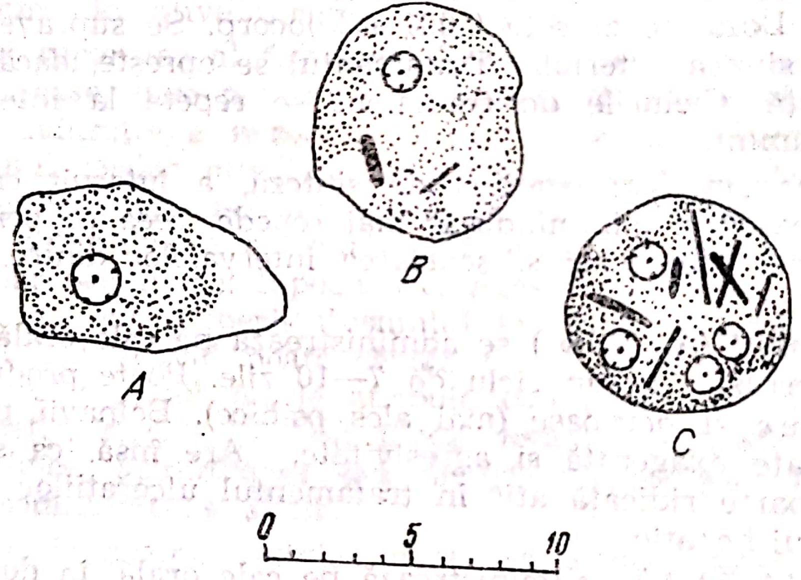


Fig. 14.3. — *Entamoeba hartmanni* (schemă) : *A* — formă vegetativă ; *B* — formă prechistică ; *C* — formă chistică.

14.2. MENINGOENCEFALITA AMIBIANĂ PRIMARĂ

În mîl, pe fundul unor ochiuri de apă poluată, în unele ape de canalizare, dar şi în ape mai curate, în care oamenii se pot scălda, pot trăi unele *amibe*, care duc o viaţă neparazitară, hrănindu-se cu diverse microorganisme. Forma și modul lor de deplasare au fost comparate cu acelea ale unor limacee, fapt care a determinat clasificarea lor în grupul *Limax*. Ele sînt integrate în 2 familii, care se deosebesc prin modul de diviziune a nucleului lor, în cursul sciziunii binare, și anume : familia *Vahlkamphiidae* (nucleul se divide prin promitoză) și familia *Hartmannellidae* (nucleul se divide prin mitoză).

Familia Vahlkamphiidae. Genul *Naegleria*, după Page (citat de Rodney Carter), pe lîngă diviziunea nucleului prin promitoză, este caracterizat prin faptul că amiba se poate transforma temporar într-un organism biflagelat și lipsit de citostom.

Naegleria fowleri, din acest gen, este agentul etiologic al meningoencefalitei amibiene primare. Boala se capătă din apa poluată cu aceste amibe, cînd apa pătrunde în fosele nazale, în cursul scăldatului sau cu orice altă ocazie. La temperatura de 37°, amibele se înmulțesc foarte activ și trec prin mucoasa nazală, apoi prin placa ciuruită a etmoidului și urmînd filetele nervoase ale nervilor oftalmici ajung la bulbii olfactivi, pe care îi necrozează, intră în L.C.R., invadînd întregul sistem nervos central, producînd o inflamație atît a meningelor, cît și a substanței cenușii (meningoencefalită). Totul se petrece într-un ritm foarte accelerat.

Tabloul clinic. Boala începe brusc cu cefalee, febră ușoară, dureri în gît și rinită. Apar repede vărsături și redoarea cefei. Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, purulent și uneori hemoragic, cu numeroase leucocite (mai puțin decît în meningitele bacteriene) și din ce în ce mai multe amibe. Nu se găsesc microbi. Manifestările clinice arătate mai sus se intensifică din zi în zi și în cel mult 5—6 zile bolnavul intră în comă și decedează.

Descrierea parazitului. Amibele apar de obicei alungite, deplasîndu-se într-o anumită direcție, cu ajutorul unui pseudopod anterior larg. Măsoară 22 pe 7 µm (R. Carter). Ca și alte amibe libere (contrar amibelor parazite intestinale), prezintă și 2 sau mai multe vacuole contractile. Pot produce chisturi, care au o coajă subțire, prevăzută cu mai mulți pori caracteristici. Chisturile au un singur nucleu, sînt rotunde și măsoară 8—9 µm în diametru.

Aceste amibe pot fi cultivate pe agar simplu, la care se adaugă o suspensie de *E. coli* vii sau omorîte, timp de 1 oră la 60°, sau o suspensie omorîtă de *Aerobacter aerogenes*. Trecute din cultură într-o picătură suspendată de apă distilată, amibele capătă pentru cîteva ore o formă biflagelată (ca toate speciile genului *Naegleria*).

În același habitat extern, *Naegleria fowleri* poate coexista cu *Naegleria gruberi*, care nu este patogenă. La *N. gruberi*, mitocondriile sînt ovalare, iar la *N. fowleri* în halteră, iar reticulul endoplasmatic este mai puțin vizibil și mai puțin alăturat de mitocondrii (R. Carter).

Referindu-se la relativa raritate a cazurilor clinice de meningoencefalită amibiană primară, R. Carter se întreabă dacă *N. fowleri* nu ar reprezenta un mutant al unei specii nepatogene de *Naegleria*, cum ar fi specia *N. gruberi*, mutant care apare rareori și numai în anumite condiții încă necunoscute.

Tratament. Prognosticul bolii este extrem de întunecat. Nu se cunoaște nici un medicament specific. Boala netratată duce rapid la exitus. Rodney Carter citează însă cazul unui băiat de 14 ani, intrat în spital în comă, în a 4-a zi de boală, care a fost tratat cu amfotericină B (1 mg/kilocorp/zi, intravenos), continuîndu-se însă și tratamentul cu penicilină, ampicilină și sulfadiazină, început mai înainte. Bolnavul s-a ameliorat și a devenit afebril în 2 zile. S-a continuat amfotericina B, administrată acum intratecal și intraventricular (0,1 mg în zile alterne), și bolnavul a părăsit spitalul vindecat. Pe baza acestui caz, R. Carter recomandă să se adauge la amfotericină B și sulfadiazină.

Familia Hartmannellidae. În această familie, intră genul *Acanthamoeba* și genul *Hartmannella* (considerate de foarte mulți autori ca sinonime). Deși s-au publicat unele cazuri de meningoencefalită atribuite hartmannellidelor, identificarea amibelor respective a fost contestată de alți cercetători. În prezent, nu există date certe asupra rolului hartmannellidelor în producerea de meningoencefalită, deși problema rămîne în suspensie. Ceea ce este însă mai probabil este rolul lor în producerea de tulburări respiratorii, fiind izolate repetat din nazofarinxul unor persoane cu asemenea tulburări.

Mai recent, s-a arătat rolul hartmannellidelor în producerea unor *ulcere corneene grave,* putînd merge pînă la perforare. Cu ocazia descrierii unui nou caz în 1981, H. J. Bos și colab. arată că numărul cazurilor de keratită produse de aceste amibe era pînă la acea dată de 11. În prezența unor ulcere corneene, trebuie luată în considerație și această posibilitate a producerii lor de către aceste amibe, din care specia cea mai des incriminată este *Acanthamoeba castellanii.* Pentru combaterea acestor amibe, autorii citați recomandă utilizarea locală a unui produs (Neosporin), care conține pe fiecare ml 1 700 unități sulfat de neomicină, 25 unități de gramicidină și 5 000 unități de sulfat de polimixină B.

14.3. LEISHMANIOZELE

Leishmaniile sînt *protozoare,* care în cursul evoluției lor îmbracă 2 înfățișări foarte deosebite, și anume :

— *O înfățișare ovalară,* care măsoară 4—6 μm pe 3—4 μm cunoscută sub numele de *leishmania.* Posedă 2 nuclei, din care unul mare, rotund și unul mult mai mic, în forma unei baghete scurte (blefaroplast). De la acesta, pleacă spre periferia parazitului (pe care nu o depășește) un scurt filament cromatic. Este rădăcina unui flagel, care însă nu există ca atare. Din cauza lipsei flagelului, în această înfățișare, parazitul poartă și numele de *amastigot.*

— *O înfățișare foarte alungită, aciculară,* care măsoară 15—20 μm pe 3—4 μm, în lărgimea cea mai mare a capătului anterior. Capătul posterior se atenuează treptat. Posedă un nucleu mare, rotund în regiunea anterioară. Mai anterior de acesta, se găsește nucleul cel mic (blefaroplast), de la care pleacă un flagel, care iese prin extremitatea anterioară, are o lungime aproape egală cu aceea a corpului acicular și este în continuă mișcare. În această înfățișare, parazitul devine un *leptomonas* sau *promastigot.*

În evoluția lor, leishmaniile trebuie să treacă prin 2 gazde, și anume :

— o *gazdă vertebrată* (om, cîine sau alt vertebrat), la care parazitul îmbracă exclusiv forma de leishmanie (amastigot) ;

— o *gazdă nevertebrată,* care este o insectă hematofagă, specie de flebotom (fig. *14.5.),* la care (ca și în culturi) parazitul îmbracă înfățișarea de *leptomonas* (promastigot).

Leishmaniile provoacă omului 3 categorii de boli, în raport cu organele în care se dezvoltă, și anume : *leishmanioza viscerală, leishmanioza cutanată, leishmanioza cutaneomucoasă.*

14.3.1. LEISHMANIOZA VISCERALĂ

Flebotomii se infestează sugînd sînge încărcat cu leishmanii de la un bolnav de leishmanioză viscerală. În tubul digestiv al flebotomului, leishmaniile se transformă în leptomonade, care se înmulțesc considerabil prin sciziune binară și blochează esofagul insectei. Cînd aceasta încearcă să sugă pe o altă gazdă, sîngele nu poate trece prin esofagul blocat și refluează în plagă aducînd cu sine și un număr de leptomonade ; odată pătrunse în noua gazdă, leptomonadele se transformă în amastigoți, care vor fi înglobați în celulele reticuloendoteliale din diverse viscere, provocînd leishmanioza viscerală (fig. *14.6.*).

Există 3 tipuri de leishmanioză viscerală, și anume : *kala-azar,* produs de *Leishmania donovani* (în India ; aproape numai la adulți) ; *leishmanioza splenică infantilă*, produsă de *Leishmania infantum* (în jurul mării Mediterane ; mai mult la copil și la cîine) ; *leishmanioza viscerală americană,* cu caractere intermediare (predomină în America Latină), produsă de *Leishmania chagasi.*

Tablou clinic. Simptomele cardinale ale leishmaniozei viscerale alcătuiesc o triadă caracteristică, și anume : *febră, anemie cu leucopenie* și *splenomegalie marcată* (fig. *14.7.*).

Febra este neregulată („febră nebună“), neinfluențată de chinină. În curs de 24 de ore, se pot produce mai multe apexuri ale temperaturii (microaccese).

Anemia se însoțește și de scăderea numărului de leucocite, cu inversarea formulei leucocitare (scad foarte mult polinuclearele neutrofile și crește numărul limfocitelor, cu atît mai mult cu cît bolnavul se apropie de deznodămîntul fatal).

Splenomegalia este mai accentuată la polul inferior, pe marginea anterioară a căruia se constată la palpare ca o incizură. Splina capătă o formă caracteristică, denumită „splină în echer“ (fig. *14.8.*). Se însoțește și de o hipertrofie a ficatului (moderată).

Alte semne : hipertrofia ganglionilor limfatici, scăderea trombocitelor și apariția unui sindrom hemoragipar (purpură, sufuziuni sanguine, gingivoragii, epistaxis), ulcerații ale mucoasei digestive (pot provoca hemoragii importante), diaree uneori foarte intensă, leziuni

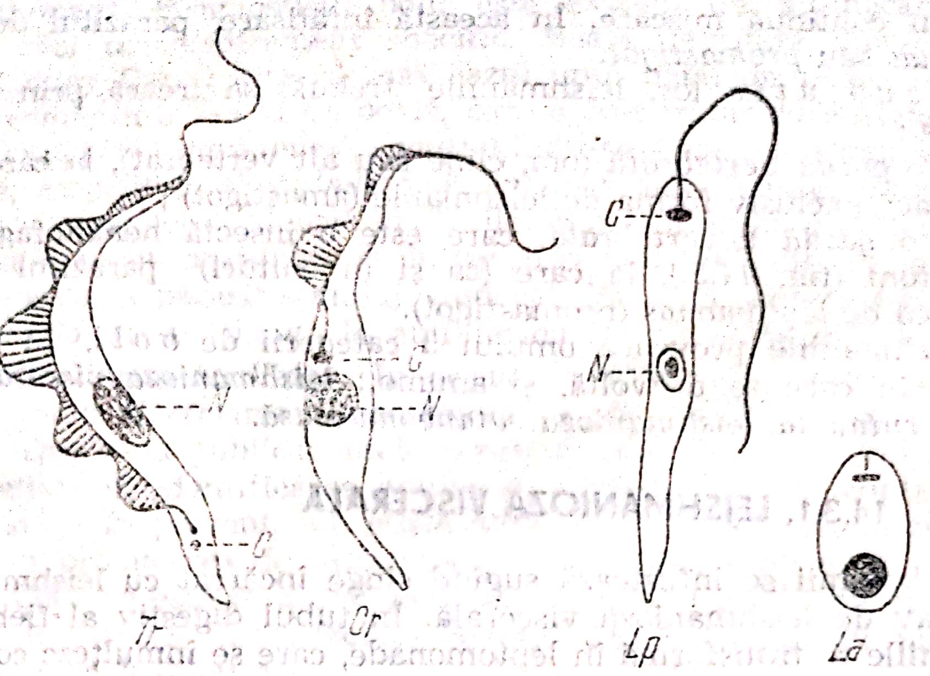


Fig. 14.4. — Cele 4 tipuri pe care le îmbracă un *tripanosomid :*

Tr — forma tripanosoma ; *Cr* — forma critidia ; *Lp* — forma leptomonas ; *La* — forma Leishmania ; *N* — nucleu ; *C* — chinetoplast (după E. Brumpt).

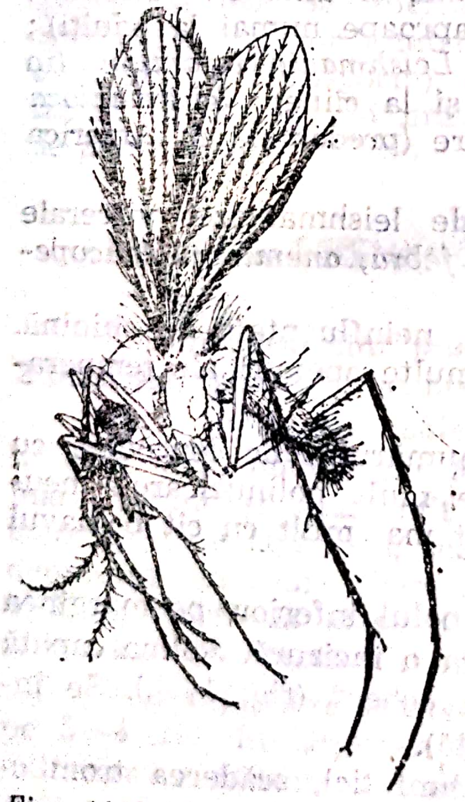


Fig. 14.5. — *Flebotom femel,* vector de lishmanioză (clişeu C. M. Buchanan, în Faust şi colab.).

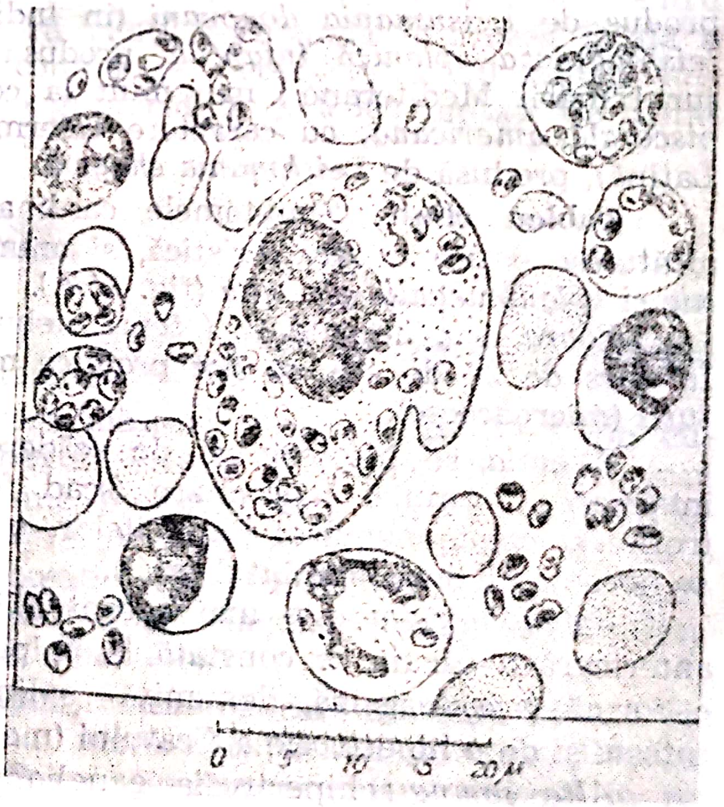


Fig. 14.6. — *Leishmania donovani,* în frotiu de pulpă splenică (după R. Knowles, în É Brumpt).

gangrenoase ale mucoasei bucale (de tip noma). Viteza de sedimentare este foarte mult crescută. De asemenea, sînt crescute globulinele, în special IgG. Imunoglobulina M este mai puțin modificată (Gentilini și Duflo).

În kala-azar, pielea capătă o colorație bronzată (kala-azar înseamnă „boală neagră“). Dimpotrivă, în leishmanioza splenică infantilă, fața copilului are o culoare albă „de păpușă de porțelan“, care permite medicului să bănuiască că este vorba de leishmanioză de la prima privire.

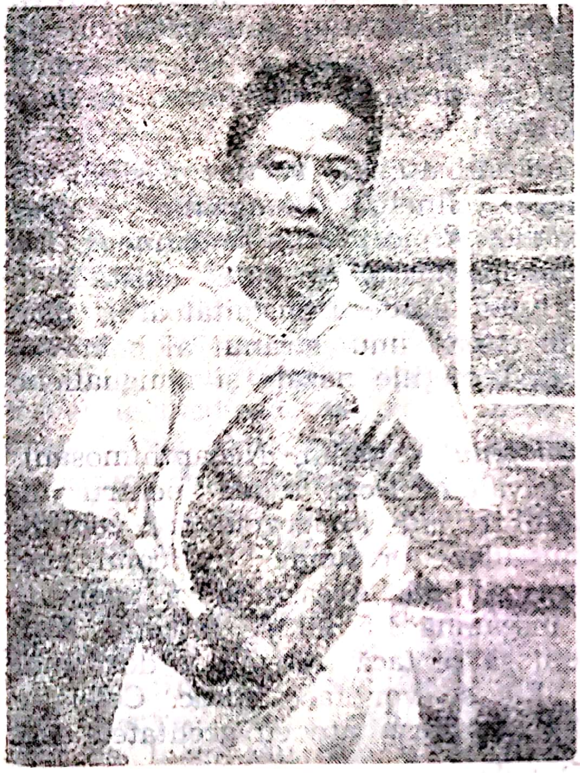


Fig. 14.7. — Kala-azar. Splină foarte voluminoasă (după E Brumpt).

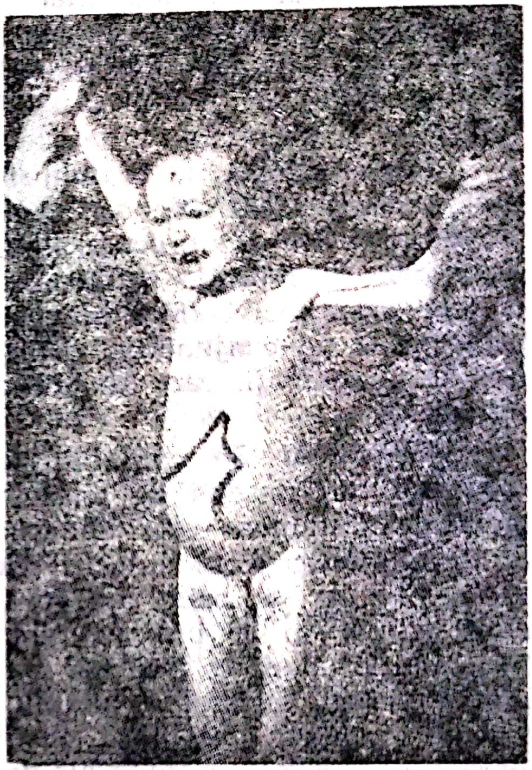


Fig. 14.8. — Leishmanioză splenică (din cazurile observate la Craiova, în 1955)

În kala-azar, după vindecare, apar modificări cutanate, numite *leishmanide,* constînd din plăci depigmentate sau ridicături papuloverucoase, care conțin leishmanii și pot servi ca izvor de infestare pentru flebotomi. Asemenea leishmanide nu se observă în forma mediteraneană.

În kala-azar, boala nu se întîlnește decît excepțional la cîine; în forma mediteraneană, cîinii sînt infestați în mai mare măsură decît copiii.

Evoluție. *Netratată,* boala duce la *cașexie* și *exitus.*

Diagnostic. Un diagnostic prezumptiv se pune prin reacții evidențiind disproteinemia, care este foarte accentuată în cursul bolii. Reacțiile cele mai utilizate sînt: *reacția de formol gelificare,* preconizată în leishmanioza viscerală de Napier, în care 2 picături de formol adăugate la 1 ml ser sanguin de la bolnav duc la opacifierea și gelificarea serului, și *reacția de precipitare a globulinelor prin apă distilată*, preconizată de Brachmachari.

Confirmarea diagnosticului se face prin *evidențierea paraziților pe frotiuri*, efectuate prin puncția măduvei osoase, puncția ganglionilor, a ficatului sau a splinei și prin *hemocultură* pe mediul N.N.N. (geloză cu sînge). De asemenea, sîngele bolnavului sau produsul de puncție se poate *inocula la animale* sensibile, cum ar fi popîndăul (*Citillus citillus*). În culturi, parazitul se dezvoltă sub forma de *leptomonas*.

Epidemiologie. Au mai fost incriminați, ca *vectori* posibili de leishmanioză viscerală, un pediculid al cîinelui, *Linognatus setosus* (Joyeux și Sautet), precum și un ixodid, *Ripicephalus sanguineus*. Nu s-au adus încă probe suficient de convingătoare. Ar putea exista și o trecere nemijlocită (fără intervenția unei gazde transmițătoare), prin proiectarea pe conjunctiva oculară, în cursul unui strănut al bolnavului, de amastigoți, care se pot găsi în secrețiile nazale și amigdaliene ale acestuia.

Tratament. Se poate utiliza *stibofenul* (Fuadin, Neoanthimosan), care este un produs de antimoniu trivalent. Doza totală pentru un ciclu de tratament este de atîția mililitri cîte kilograme are copilul. Se administrează în injecții intramusculare profunde. Un copil cîntărind 15 kg va primi ca doză totală 15 ml. Această doză poate fi administrată în 10 injecții, ceea ce înseamnă 1,5 ml pe injecție. Este însă mai prudent ca primele 3 injecții să se facă utilizînd o doză mai mică, pentru testarea tolerabilității. Ele se vor face zilnic. Celelalte injecții cu doza mai mare, cuvenită în conformitate cu greutatea corporală, se vor face la intervale de 2—3 zile.

Un alt medicament care dă rezultate satisfăcătoare este *antimoniatul de N-metil-glucamină* (Glucantime). Este un produs de antimoniu pentavalent. Se găsește în fiole dozate 0,30 g/ml. Doza zilnică este de 0,10 g/kilocorp/zi, divizată în 2—3 injecții intramusculare. Deci, la 15 kg, copilul va primi 1,5 g/zi, adică 5 ml soluție. Nu se va depăși 6 g de produs pe zi, adică 20 ml.

Se mai poate utiliza *stibosamina* (Neostibosan), în injecții intramusculare. Doza la adult începe cu 100 mg, apoi 200 mg în ziua a 2-a și 300 mg în ziua a 3-a. Se urmează apoi cu 300 mg/zi, în cicluri de 10 zile. Injecțiile se pot face și la 2 zile. La copil, prima doză este de 50 mg, iar celelalte doze de 100 mg. Pacientul rămîne culcat 1 oră după injecție. Sînt necesare 12 injecții, dar uneori — mai ales în leishmanioza splenică infantilă — sînt necesare 24 injecții.

Se mai poate utiliza *metilsulfonatul de pentamidină* (Lomidine), în soluție de 40 mg/ml, care se injectează intramuscular în doză de 1 ml la 10 kg greutate corporală. Injecțiile se fac zilnic sau la 2 zile. Prima injecție se face cu 1/2 de doză. Este bine ca bolnavul să rămînă culcat 1 oră după injecție. Ciclul cuprinde 8—9 injecții.

14.3.2. LEISHMANIOZA CUTANATĂ

Această boală, răspîndită în Orientul Apropiat și în jurul mării Mediterane, este determinată de *Leishmania tropica*. Boala este cunoscută și sub denumirea de „butonul (sau ulcerul) de Orient".

Morfologic, *L. tropica* nu se deosebește întru nimic de *L. donovani*. Boala începe printr-un *granulom parazitar*, în care se aglomerează histiocite și macrofage pline cu amastigoți, care se înmulțesc, distrug celulele parazitate și pătrund în altele învecinate. Se produce un *nodul cutanat*, care crește și se ramolește. Epiderma aflată deasupra nodulului se ulcerează. *Ulcerul* este rotund și măsoară 2—4 cm în diametru. El se acoperă cu o crustă groasă stratificată. Pereții și baza ulcerului se infiltrează cu macrofage și histiocite parazitate. Pe fundul ulcerului, este o secreție purulentă, mai mult sau mai puțin abundentă, care conține floră microbiană supraadăugată și provoacă tumefierea ganglionilor limfatici regionali. După cîteva săptămîni sau luni, pe fundul ulcerului apar muguri cărnoși, care se epitelizează, începînd de la centru spre periferie, și boala se vindecă fără nici o intervenție medicală, lăsînd în urmă o cicatrice indelebilă, adesea foarte dizgrațioasă. Bolnavul rămîne pentru un timp mai scurt sau mai lung, și uneori chiar foarte lung, cu o stare de imunitate. Populația băștinașă își provoacă un asemenea ulcer pe o regiune a corpului acoperită de veșminte, pentru a evita apariția altora pe regiuni descoperite și expuse privirilor.

Modalități clinice. P. S. Kojevnikov și alți autori sovietici au arătat existența în Orientul Apropiat a *două tipuri clinice*.

Un tip clinic este răspîndit în special în aglomerări urbane, apare mai ales pe figură, fiind caracterizat printr-o evoluție lentă. Incubația este de 1 an sau mai mult. Nodulul primitiv este bine delimitat și nedureros, crusta de deasupra este densă și uscată, iar secreția de sub crustă este redusă. În pereți și în fundul ulcerației, se găsesc numeroși amastigoți. De la apariția nodulului pînă la cicatrizare trece cel puțin 1 an.

Al doilea tip clinic apare mai ales pe membre și pe trunchi. Incubația nu depășește 3 luni. Nodulul primitiv are o bază edemațiată. Ulcerația se lărgește prin ulcerații mai mici, care apar la periferie, dîndu-i o formă neregulată. Secreția purulentă de pe fundul ulcerației este foarte abundentă, dar paraziții din pereții ulcerului sînt puțin numeroși. Afecțiunea este foarte dureroasă. Limfangita este foarte frecventă. Cicatrizarea leziunii se produce rapid (în cîteva luni).

Paraziții care dau naștere acestor 2 forme clinice sînt biologic deosebiți, și anume : cei izolați din tipul urban sînt foarte virulenți pentru șoarece, iar cei din tipul rural sînt mult mai puțin virulenți pentru acest animal. Ulcerul de tip urban dă imunitate numai pentru acest tip, pe cînd cel de tip rural dă imunitate pentru ambele tipuri. Yakimov consideră că sînt 2 varietăți distincte de *L. tropica*, și anume : varietatea *minor* (pentru tipul urban) și varietatea *major* (pentru tipul rural).

Leishmanioza cutanată difuză este un tip cu totul deosebit, răspîndit în unele țări din America Latină (Venezuela, Bolivia) și în Africa

(Etiopia). Boala începe prin apariţia unui nodul cutanat, care nu se vindecă, dar nici nu se ulcerează, ci rămîne ca atare un timp indefinit. După o perioadă de timp, uneori foarte lungă, apar în apropierea lui şi apoi şi în regiuni foarte îndepărtate alţi noduli de diferite mărimi şi consistenţe, care la fel nu se ulcerează. Ganglionii limfatici din regiunile respective se tumefiază. Cordoanele limfatice se îngroaşă. Atît nodulii, cît şi dermul de sub ei, sînt înţesaţi cu macrofage pline de amastigoţi. Se mai găsesc plasmocite, rare eozinofile, dar nu limfocite. Bolnavii capătă la prima vedere aspectul unor leproşi, de unde şi o altă denumire a bolii : *leishmanioză pseudoleproasă*. Unii autori au crezut că această afecţiune este produsă de o specie deosebită de *Leishmania*, pe care au numit-o *L. pifanoi*. După Bryceson şi colab., ca şi după Convit şi colab., nu este vorba de existenţa unei specii deosebite a genului *Leishmania*, ci de o deficienţă imunitară pe care o prezintă bolnavii respectivi şi care împiedică macrofagele să poată lupta cu amastigoţii, ceea ce permite acestora din urmă să se dezvolte nestingherit.

Leishmanioza cutanată difuză nu se vindecă spontan, dar recidivează foarte uşor din lipsa unei apărări imunologice, chiar cînd este tratată.

Tratament. Acesta nu este absolut necesar, întrucît vindecarea se produce şi în lipsa lui. Pentru a-i grăbi vindecarea şi a obţine cicatrizări mai puţin desfigurante, s-a recomandat în timpul din urmă *metronidazolul*, 35 mg/kilocorp/zi, într-un ciclu de 10 zile.

Pentru leishmanioza cutanată difuză, Bryceson recomandă *izetionatul de pentamidină*, într-o administrare de 4 mg/kilocorp, la interval de 1 săptămînă sau de 2 săptămîni, precum şi *amfotericina B*, în doză de 1 mg/kilocorp, la intervale de 1 zi sau şi mai mari. Ambele medicamente sînt toxice şi administrarea lor trebuie făcută cu multă prudenţă.

14.3.3. LEISHMANIOZA CUTANEOMUCOASA

Această afecţiune este răspîndită în special în America Latină. Cazuri rare au fost semnalate şi în Africa.

Incubaţia este relativ scurtă (3 luni). Boala începe prin apariţia unor *papule* congestive foarte pruriginoase ; acestea dau naştere unor *noduli*, care abcedează. *Abcesele* se acoperă cu o *crustă* neagră. În jurul lor, apar *cordoane limfatice* îngroşate, pe traiectul lor formîndu-se mici noduli, care cresc şi se transformă în *ulcere satelite*. Fundul ulceraţiilor este acoperit cu muguri cărnoşi. Uneori, aceşti muguri înlătură crusta, depăşesc nivelul ulceraţiei şi prezintă o suprafaţă umedă şi sîngerîndă, constituind *forma lardacee*. Alteori, ulcerul se adînceşte şi rămîne acoperit de crusta primitivă, constituind *forma uscată*.

Boala trenează mult timp, vindecarea producîndu-se uneori după un mare număr de ani. În acest timp, se pot supraadăuga tulburări de ordin general (febră, curbatură, dureri articulare), probabil de natură alergică.

Aceste ulceraţii nu se mărginesc numai la piele, ci trec şi pe mucoasele învecinate, sub această formă boala fiind cunoscută sub numele de „uta". Alteori, mucoasele sînt atacate prin metastaze la distanţă şi ulcerele apar pe mucoasa bucală, faringiană şi mai ales nazală, putînd produce leziuni distructive importante, constituind forma denumită „espundia“. Trecerea pe mucoase în espundia se poate produce tardiv, atunci cînd afecțiunea cutanată tardivă căpătase o aparentă vindecare.

Leishmanioza cutaneomucoasă este produsă de *Leishmania brasiliensis*. Ca și alte leishmanioze, se produce prin înțepături sau prin strivirea de flebotomi infestați cu promastigoți pe o piele escoriată prin scărpinare.

Tratamentul acestei afecțiuni se poate face cu medicamente stibiate, ca *stibofenul* (Fuadin) singur sau asociat cu *stibosamina* (Neostibosan) (É. Brumpt). Dintre diamidine, se întrebuințează *dimetilsulfonatul de pentamidină* (Lomidine), soluție 40 mg/ml. Se administrează în injecții intramusculare profund, în doză de 1 ml pe fiecare 10 kg greutate corporală. Injecțiile se fac zilnic sau la 2 zile. Prima injecție se face cu doza pe jumătate. Un ciclu de tratament comportă 9—10 injecții. Bolnavul rămîne culcat 1 oră după injecție.

14.4. TRIPANOSOMIAZELE

14.4.1. TRIPANOSOMIAZA AFRICANĂ (BOALA SOMNULUI)

Această boală se întîlnește în Africa, între paralela 20° nord și 20° sud (fig. *14.9.*). Este produsă de paraziți flagelați din familia *Tripanosomidae*, aparținînd la 2 specii : *Trypanosoma gambiense* și *Trypanosoma rhodesiense*. Prima este răspîndită în statele occidentale și centrale, iar cea de a doua în cele orientale.

Morfobiologic (fig. *14.10.*). O tripanosomă are o *formă fuziformă* alungită, helicoidală. Pe lingă *nucleul mare* vegetativ, situat spre mijlocul corpului, posedă și un *nucleu mic*, situat foarte posterior și compus dintr-un corp parabazal și un blefaroplast. Din acesta pornește un *flagel*, care sub numele de *axonem* se îndreaptă anterior pe sub periplastul care învelește parazitul, și ridicînd periplastul alcătuiește din el o aripioară în tot lungul corpului (membrana ondulantă), după care — ieșind din extremitatea anterioară — se continuă ca flagel liber.

Parazitează la vertebrate. Pentru a trece la alte gazde vertebrate și a propaga specia, tripanosomele folosesc o a doua gazdă, care este nevertebrată. Cele 2 specii, care dau omului boala somnului, folosesc o *insectă hematofagă*, aparținînd genului *Glossina*, și anume : *Tr. gambiense* folosește mai ales speciile *G. palpalis* și *G. tachinoides*, iar *Tr. rhodesiense* speciile *G. morsitans* și *G. palidipes* (fig. *14.11.* și *14.12.*).

În tubul digestiv al acestor *gazde intermediare*, tripanosomele urmează un ciclu evolutiv, în cursul căruia îmbracă mai multe înfățișări. Ultima din ele, numită de É. Brumpt „metaciclică“, se aglomerează prin diviziuni repetate în glandele salivare ale insectei și odată cu saliva acesteia pătrunde prin pielea gazdei definitive, în timpul cînd glosinele se hrănesc cu sînge.

Tablou clinic. La punctul de pătrundere a paraziților, apare o papulă congestivă, numită *șancru tripanosomic*, care poate depăși în diametru 2 cm. De aici, parazitul pătrunde în sînge și în ganglionii limfatici, unde se înmulțește activ prin sciziune binară.

Bolnavul intră în prima fază de boală, denumită *faza limfatico-sanguină*. El prezintă o stare de rău general, curbatură, dureri articulare, edeme (mai ales edem facial și edeme maleolare), insomnie și febră cotidiană, care poate ajunge la 40—41°. Aceste fenomene se atenuează și se intensifică periodic la intervale variate. După cîtva timp, febra inițială face loc unei stări de subfebrilitate, în care — din cînd în cînd — mai apar accese izolate, determinate de o creștere ocazională a numărului paraziților sau de distrugerea lor, urmată de invadarea organismului cu endotoxinele pe care le conțineau („crize tripanolitice"). Ganglionii limfatici sînt măriți de volum.

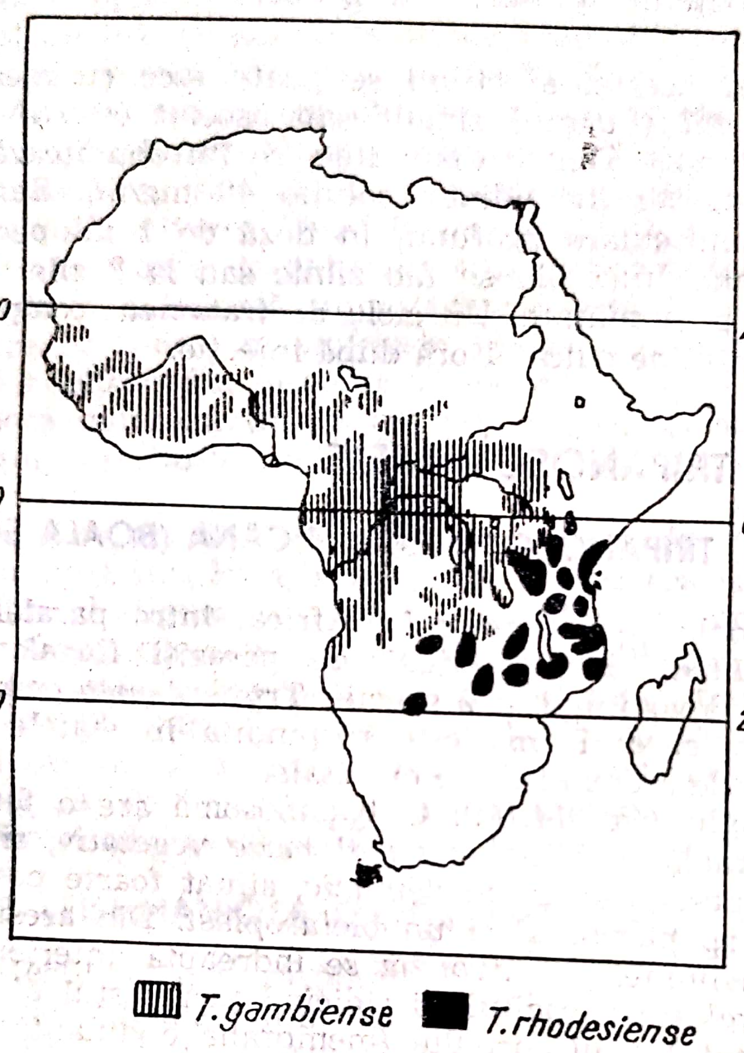


Fig. 14.9. — Răspîndirea geografică a celor 2 specii de tripanosome patogene pentru om (după O.M.S., 1963).

În tripanosomiaza cu *Tr. gambiense*, este caracteristică hipertrofierea ganglionilor cervicali (semnul Winterbottom). În această fază a bolii poate apărea și o hipertrofie a ficatului și a splinei, precum și tulburări cardiace, în special tahicardie, care se exacerbează în perioadele febrile, dar se menține și în cele apiretice. Ca tulburări din partea sistemului nervos, apare hiperestezie superficială și profundă întîrziată,

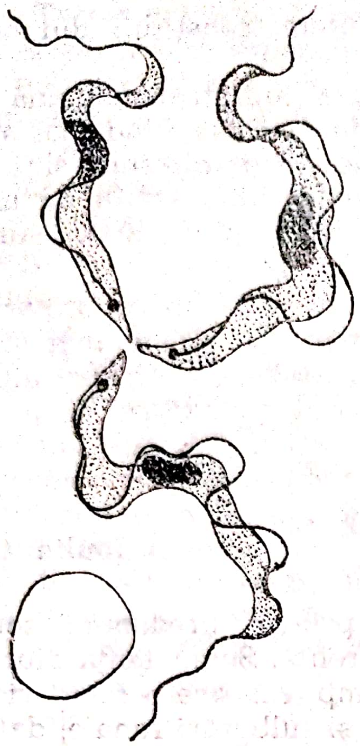


Fig. 14.10. — *Trypanosoma gambiense* (comparativ cu o hematie) (după É. Brumpt).

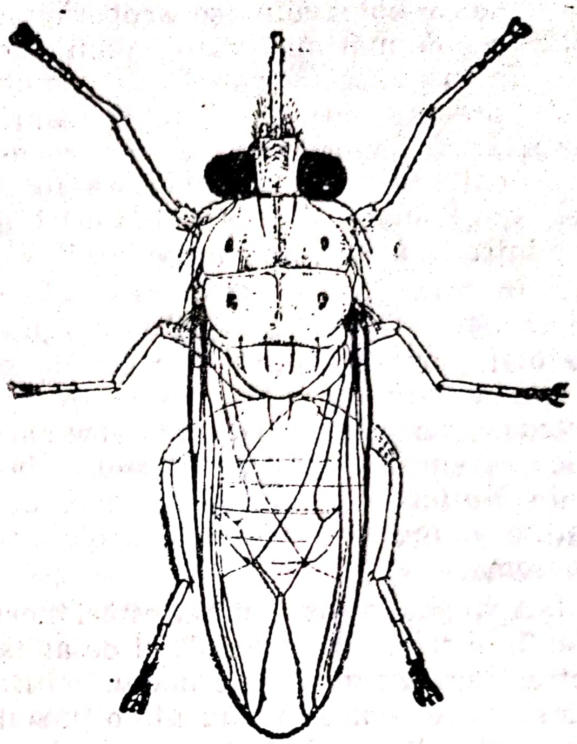


Fig. 14.11. — *Glossina longipennis,* în repaus (după E. Austen, în É. Brumpt).

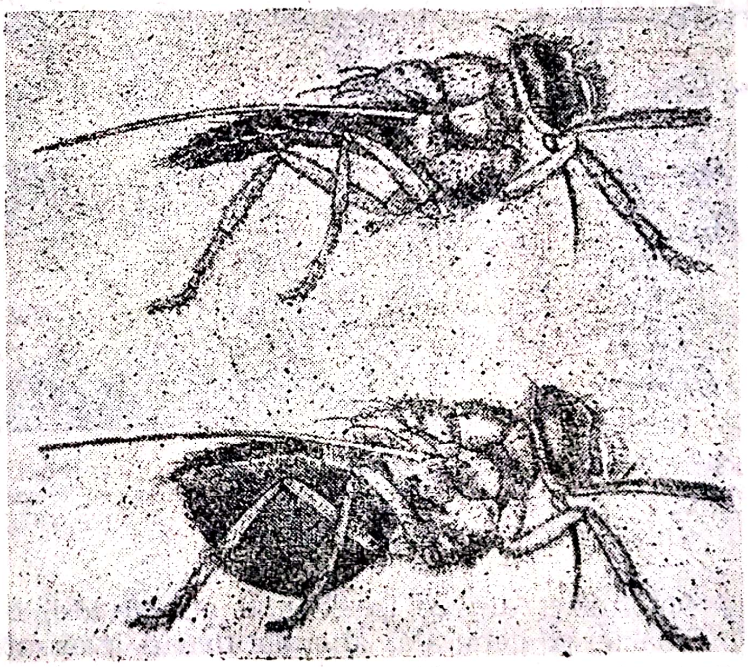


Fig. 14.12. — *Glossina palpalis:* sus — flămîndă; jos — după ce a supt sînge (după É. Brumpt).

care se manifestă prin semnul Kerandel (lovirea sau pensarea maselor musculare profunde este urmată după cîteva secunde de o durere atroce).

Pielea bolnavului se acoperă un un exantem, constituit din pete policiclice de mărimi variate, numite *tripanide*.

În tripanosomiaza cu *Tr. gambiense*, faza limfatico-sanguină se poate prelungi cîţiva ani, toate manifestările de mai sus fiind mai atenuate. În tripanosomiaza cu *Tr. rhodesiense*, aceste manifestări sînt cu mult mai intense. Toxemia este foarte accentuată, miocardita de asemenea şi bolnavul poate evolua către exitus în numai cîteva luni, înainte de a intra în faza următoare a bolii.

În *faza de invazie a sistemului nervos central* paraziţii provoacă o *meningoencefalită* (fig. 14.13.). Dura mater inflamată aderă mai mult sau mai puţin la craniu, iar pia mater aderă la creier. Se constituie o leptomeningită cu infiltraţie plasmocitară. Canalul ependimar se poate obstrua, prin proliferarea celulelor parietale. În vasele sanguine sau limfatice cerebrale, se constată multe plasmocite modificate, cunoscute ca *celule Mott* sau *celule Marschalko*. Lichidul cefalorahidian este tulbure, conţine numeroase leucocite (cele mai multe limfocite) şi multe tripanosome.

Apar numeroase manifestări nervoase şi psihice. Predomină somnolenţa, o stare confuzională şi de agitaţie incoerentă. Somnolenţa diurnă contrastează cu o agitaţie noctură. În acelaşi timp, reapare o febră ridicată şi o accelerare importantă a pulsului. Apar şi tulburări renale, datorate unei inflamaţii difuze generalizate (Ed. Bertrand şi colab.).

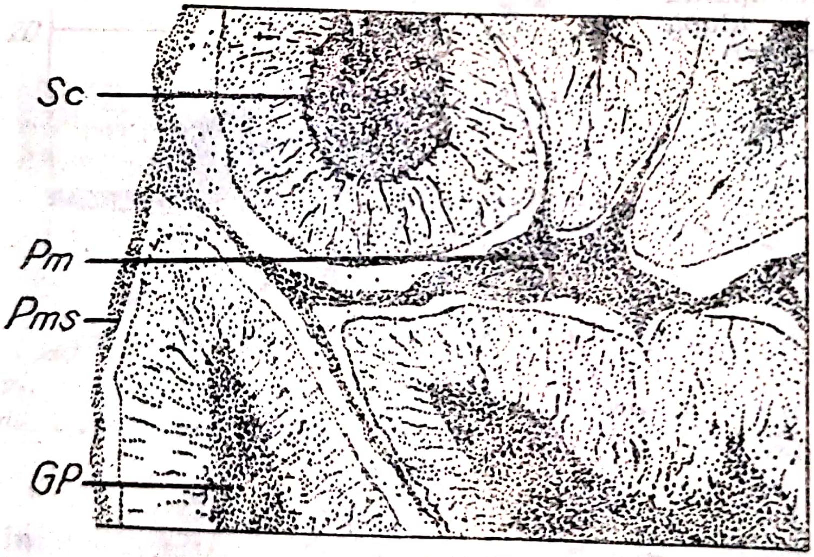


Fig. 14.13. — *Boala somnului.* Secţiune prin cerebel : *Sc* — substanţa cenuşie ; *Pm* — pia mater interlobară foarte infiltrată ; *Pms* — pia mater superficială mai puţin atinsă ; *GP* — celule Purkinje (după E. Brumpt).

Cu aceste fenomene, din ce în ce mai accentuate, bolnavul intră în *faza finală*. Emacierea generală, anemia foarte avansată, miocardita duc la exitus, dacă bolnavul nu moare răpus de o boală intercurentă.

Diagnostic. Certitudinea diagnosticului o asigură *evidenţierea paraziţilor* în şancrul tripanosomic, în sînge, în ganglionii limfatici şi — în faza a doua a bolii — în lichidul cefalorahidian. Foarte caracteristică este creşterea exagerată de IgM atît în sînge, cît şi în L.C.R. (P. Mattern).

Tratament. În faza limfatico-sanguină, se poate administra cu succes *suramina*, intramuscular, 20 mg/kilocorp, pe injecție, la copil, și 1 g pe injecție, la adult. Injecțiile se repetă cu aceeași doză de 5—6 ori, la interval de 1 săptămînă. Se supraveghează cu atenție funcția renală.

Rezultate foarte bune se obțin și cu *pentamidină* (Lomidine), în dozele expuse la leishmanioza viscerală (vezi *14.3.1.*).

În faza de invazie a sistemului nervos central, se recurge la preparate arsenicale. Se poate administra *triparsamida* (Triparsone), în soluție extemporanee 10—20%. Doza nu trebuie să depășească 35 mg/kilocorp. Se face o injecție intravenoasă pe săptămînă, 8—10 săptămîni. Față de *Tr. rhodesiense*, are o eficacitate mai redusă decît față de *Tr. gambiense*.

Medicamentul cel mai mult utilizat azi este însă *melarsoprolul* (Arsobal, Mel B), o combinație de arsenic trivalent și dimercaprol (BAL). Se găsește în soluție 3,6% în propilenglicol. Se administrează în injecții intravenoase stricte (cu seringa și acul sterilizate la Poupinel), în doza de 3,6 mg/kilocorp, ceea ce revine la 1 ml pentru 10 kg, fără însă a depăși 5 ml. Injecțiile se urmează în cicluri, fie 3 cicluri a cîte 3 zile, fie 2 cicluri a cîte 4 zile, separate de intervale de 7 zile. Tratamentul cere mari precauții și se însoțește cu antihistaminice și corticoizi. El poate produce crize nitritoide, edem angioneurotic, precum și o encefalită arsenicală extrem de gravă, care poate apărea în condiții imprevizibile.

14.4.2. TRIPANOSOMIAZA AMERICANĂ (BOALA CHAGAS)

Această boală, produsă de *Trypanosoma cruzi*, este răspîndită în America Latină.

Morfobiologie. *Trypanosoma cruzi* măsoară 20 µm în lungime. Extremitatea posterioară se ascute brusc. Membrana ondulantă este foarte puțin cutată. Kinetoplastul este mai voluminos și situat mai posterior decît la tripanosomele africane.

Gazda intermediară, prin care se transmite, este o ploșniță zburătoare din familia *Reduviidae*, de obicei *Rodnius prolixus* (fig. *14.14.*) sau *Triatoma megista* (fig. *14.15.*, *14.16.*). Populația băștinașă le numește „bărbieri“ sau „ploșnițe care sărută“, din cauza obiceiului lor de a înțepa în regiunea feței. În tubul digestiv al acestor insecte, tripanosomele urmează un ciclu evolutiv. Ele trec prin mai multe înfățișări și se înmulțesc în fiecare din ele. În ultimul stadiu al acestui ciclu (formele metaciclice), ele se îngrămădesc în ampula rectală a insectei și sînt eliminate cu materiile fecale, pe care insecta le depune pe pielea de pe care suge sînge. De aici, pătrund în organismul noii gazde vertebrate în mod activ. Pătrunderea se face fie prin canalul lăsat în piele de trocarul de sugere al insectei, fie folosind escoriațiile provocate pe piele de scărpinat, fie prin unele mucoase (oculare sau nazală), pe care ajung prin degetele poluate cu aceste materii fecale.

Odată pătrunse în noua *gazdă vertebrată*, tripanosomele metaciclice se introduc în primele celule pe care le întîlnesc și se transformă în leishmanii (fig. *14.17.*). Acestea se înmulțesc activ prin sciziuni binare repetate, distrug celula-gazdă și pătrund în alte celule, în care repetă același proces. Ca o consecință a înmulțirii lor, celulele parazitate își pierd întreg conținutul lor protoplasmatic și leishmaniile respective rămîn încercuite de fosta membrană celulară, care le alcătuiește un pseudochist. Cînd se eliberează, prin ruperea acestei membrane, unele leishmanii se transformă în tripanosome și sînt luate în circulația generală. Tripanosomele pot astfel ajunge în cele mai îndepărtate puncte ale organismului, inclusiv în sistemul nervos central, în care pot da naștere la alte pseudochisturi. În cursul bolii, există deci la gazda vertebrată în același timp ambele înfățișări ale parazitului : de tripanosomă și de leishmanie.

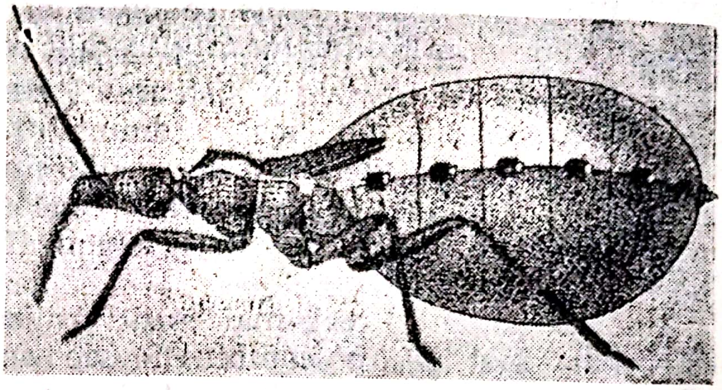


Fig. 14.15. — *Triatoma megista* (nimfă), după ce s-a hrănit cu singe (după É. Brumpt).

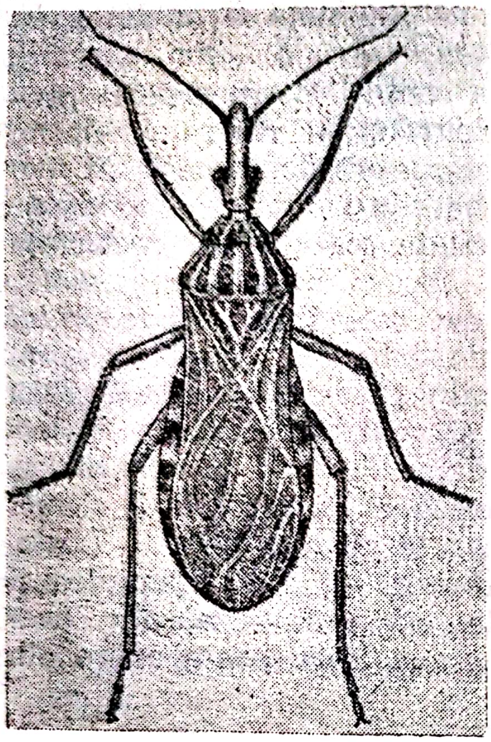


Fig. 14.14. — *Rhodnius prolixus,* vector al bolii Chagas (după É. Brumpt).

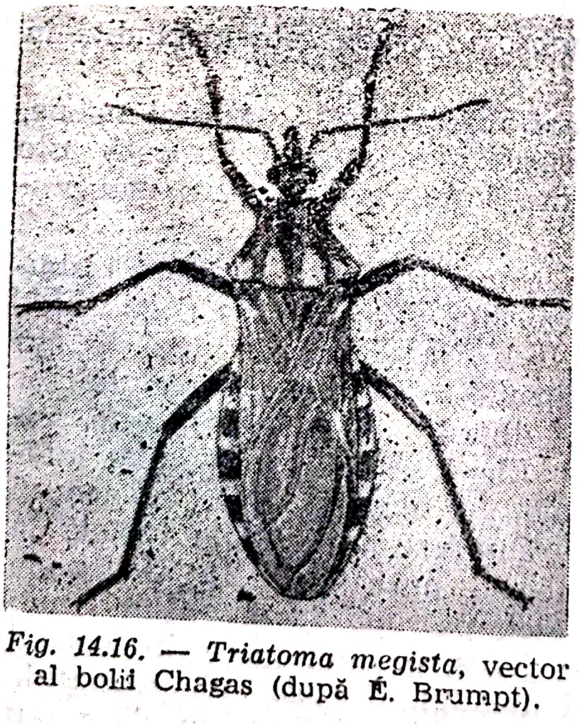


Fig. 14.16. — *Triatoma megista,* vector al bolii Chagas (după É. Brumpt).

Tablou clinic. Boala începe printr-o fază acută, în care predomină *febra* foarte ridicată, continuă, cu remisiuni matinale. Ea este provocată de toxinele parazitare, deversate în sîngele circulant. În același timp, tripanosomele pătrunzînd în noi celule, pe care le vor transforma în pseudochisturi, produc leziuni și tulburări funcționale ale organelor respective. În această primă fază a bolii, toxemia și funcționarea vicioasă a organelor lezate pot duce la exitus. Asemenea cazuri sînt totuși relativ rare. În majoritatea cazurilor, organismul-gazdă reuşeşte după cîteva săptămîni să-şi creeze o apărare imunologică, prin care determină înclinarea balanţei parazit-gazdă în favoarea gazdei. Ca o consecinţă, înmulţirea paraziţilor diminuă progresiv. Atît tripanosomele din sînge, cît şi leishmaniile din organe devin tot mai rare şi mai greu de

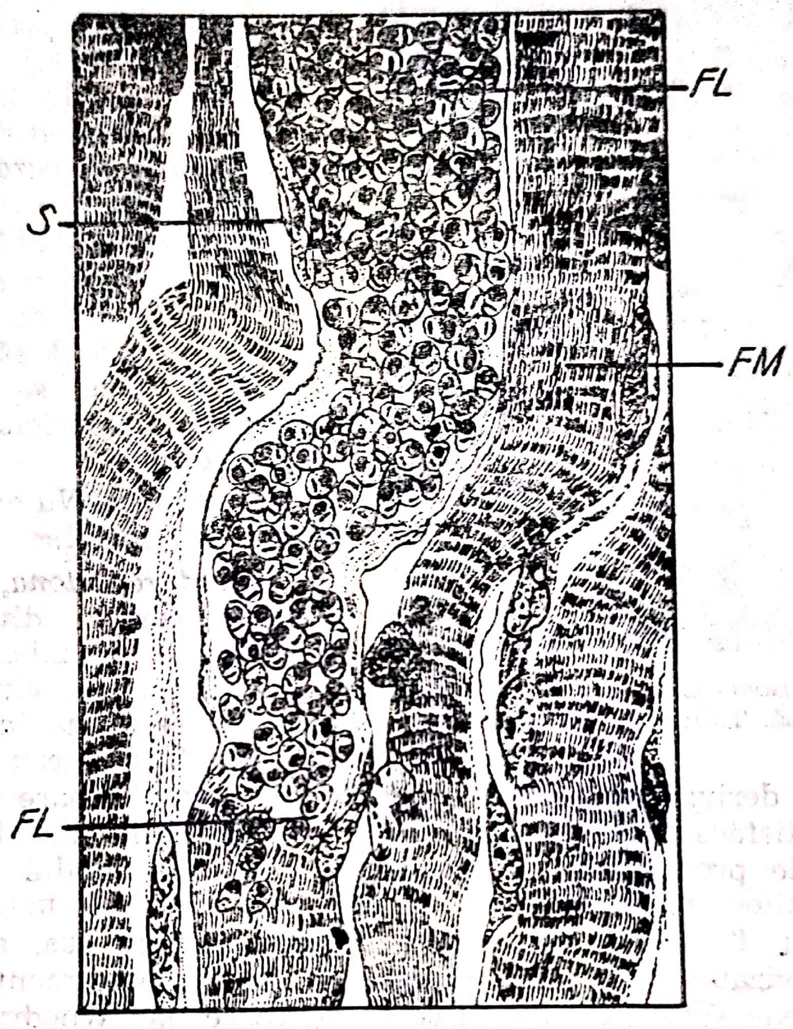


Fig. 14.17. — *Trypanosoma cruzi.* Muşchi de şobolan, parazitat cu forma leishmania :
A — sarcolem ; *FL* — forme leishmania ; *FM* — fibră musculară (după É. Brumpt).

evidenţiat. Boala intră în *faza cronică,* în care gazda nu mai suferă prin atac direct din partea paraziţilor. Nu se mai produc leziuni noi, dar organismul are de luptat cu consecinţele distrugerilor celulare, care au fost realizate în cursul fazei acute.

Cordul este unul din organele cele mai lezate, ceea ce duce la *miocardită* şi la slăbirea pereţilor ventriculari, favorizînd dezvoltarea unui anevrism foarte grav. De asemenea, lezarea glandei tiroide duce la instalarea unui *aspect mixedematos* caracteristic (mai ales la copil). Glanda suprarenală lezată duce la *addisonism.* Lezarea fibrelor musculare netede din pereţii tubului digestiv duce la *megaesofag* (dificultăţi de deglutiţie) şi *megacolon* (constipaţie rebelă). Megacolonul este produs în același timp prin atacarea directă a celulelor ganglionare din plexul Auerbach. Paraziții pătrunși în sistemul nervos central pot provoca *leptomeningită, paralizii* regionale sau *sindrom cerebelos.*

În cazurile în care tripanosomele metaciclice s-au introdus în organismul gazdei prin mucoasele palpebrale, are loc tumefierea și învinețirea caracteristice a pleoapelor ochiului respectiv (semnul Romãna) (fig. *14.18.*).

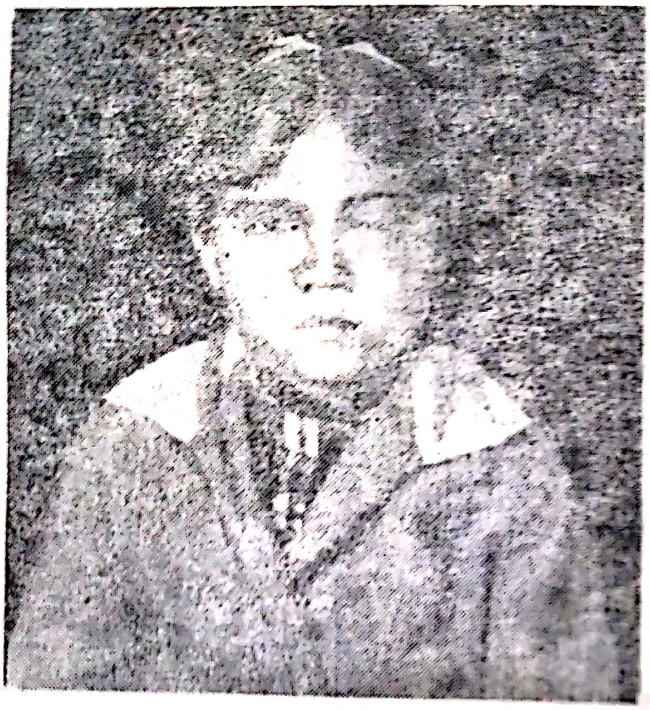


Fig. 14.18. — Boala Chagas. Edem al ochiului stîng (după Talice, în E. Brumpt).

Diagnostic. În tripanosomiaza americană, diagnosticul se pune prin *evidențierea paraziților,* ceea ce se realizează cu ușurință folosind *xenodiagnosticul* (É. Brumpt), constînd din hrănirea pe bolnav a unor reduvide noi, crescute în laborator ; după 3 săptămîni, în cazurile pozitive, se evidențiază tripanosome metaciclice în materiile lor fecale.

Tratament. Nu există nici un medicament specific.

Levofuraltadona, în doză de 30 mg/kilocorp/zi, divizată în 3 prize zilnice, 15 zile, urmată de 20 mg/kilocorp/zi, alte 7 zile, a dat unele rezultate încurajatoare, dar a fost foarte greu tolerată.

Un alt derivat nitrofuranic *nifurtimox* (Lampit) pare a da rezultate mai satisfăcătoare, cum rezultă din cercetările lui P. Vergnes (1973). Dozele preconizate de acest autor sînt : la copilul sub 10 ani, 15—20 mg/kilocorp/zi ; între 10 și 16 ani, 12,5—15 mg/kilocorp/zi ; peste 16 ani, 8—10 mg/kilocorp/zi. Dozele de mai sus, administrate oral, sînt divizate în 3 prize zilnice. Și acest medicament dă numeroase fenomene secundare digestive și nervoase, iar Woodruff și colab. îl contraindică la cei cu deficiență în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Pentru modificările organice produse în faza acută, se vor da în continuare tratamente simptomatice, polivitamine și cardiotonice.

14.5. PARAGONIMIAZA

Paragonimus ringeri (P. westermani), trematod din familia *Troglotrematidae*, subordinul distomienilor, este foarte răspîndit în Extremul Orient.

Morfobiologie. Parazitul este scurt și gros, cu o față plată (ventrală) și una bombată (dorsală). Ca formă, ar putea fi comparat cu o jumătate de ou de găină tăiat în lung sau cu un bob de cafea, de care se apropie foarte mult ca formă și mărime. Măsoară 8—15 mm în lungime pe 6—8 mm în lărgime și 4—6 mm în grosime. Cele 2 ventuze sînt aproape egale în diametru. Cele 2 cecuri intestinale sînt foarte flexuoase, neramificate şi ajung pînă la extremitatea posterioară. Glandele vitelogene ocupă în întregime cîmpurile laterale ale viermelui. Ouăle, operculate, de culoare brun-roşcată, măsoară 85—100 μm pe 50—60 μm. Chitina este îngroşată la polul opus operculului.

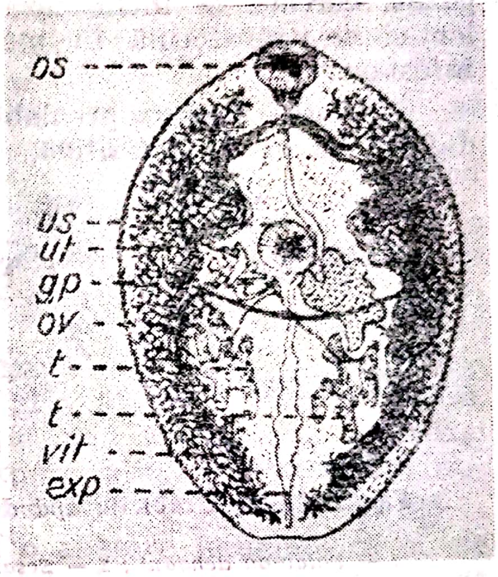


Fig. 14.19. — *Paragonimus westermani.* Organizaţia : *exp.* — canal excretor ; *gp* — por genital ; *os* — ventuza orală ; *ov* — ovar ; *t* — testicul ; *ut* — uter ; *vit* — glande vitelogene ; *vs* — ventuza ventrală.

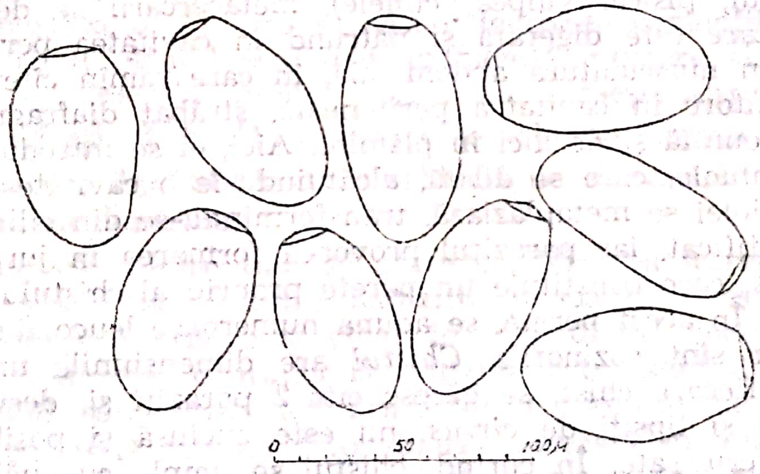


Fig. 14.20. — Ouă de *Paragonimus ringeri* (desen la camera clară).

Cînd ouăle ajung în apă, se formează în ele un embrion ciliat, numit *miracidiu*, care va pluti în apă în căutarea unei gazde intermediare, spre care se avîntă prin fenomenul atracţiei miracidiene. *Prima gazdă intermediară* este un melc de apă dulce, cel mai adesea *Melania (Semisulcospira) libertina* şi *Melania (Melanoides) tuberculata*. Pătruns în melc, miracidiul urmează un ciclu evolutiv constînd din un *sporocist*, apoi două generaţii de *redie*, iar din fiecare din rediile din a doua generaţie se produc circa 20 de *cercari*. Cercarii sînt formaţiuni alungite, ovoidale, prevăzute anterior cu un stilet puternic, iar posterior cu o coadă scurtă terminată sferic. Aceste 2 caractere au făcut să i se dea numele de *xifidocercar microcerc*. Ei părăsesc moluscul și înoată în apă, căutînd *a doua gazdă intermediară*, care va fi un crustaceu, fie un crab de apă dulce, ca *Potamon (Goethelphusa) dehaanii*, fie un rac ca *Astacus (Cambaroides) japonicus*. Pătrunși la această a doua gazdă, cercarii se închistează în musculatura corpului sau a picioarelor și se transformă în *metacercari*, care reprezintă elementele de infestare.

Ingerați fără o prealabilă pregătire termică și ajunși în tubul digestiv la *gazda definitivă*, care este *omul*, dar poate fi și un *alt vertebrat* (tigrul, pisica, vulpea, cîinele), metacercarii se dezghioacă din coaja lor, care este digerată și pătrund în cavitatea peritoneală ; de aici, intră în musculatura abdominală, în care rămîn cîteva zile, după care se reîntorc în cavitatea peritoneală, străbat diafragmul, intră în cavitatea pleurală și de aici în plămîni. Aici, ei se introduc și se stabilesc în bronhiole, care se dilată, alcătuindu-le o cavitate chistică. Epiteliul bronhiolei se metaplaziază, transformîndu-se din cilindric în pavimentos stratificat, iar parazitul provoacă formarea în jurul lui a unui țesut scleros, care constituie un perete propriu al chistului pe care și-l organizează. În acest perete, se adună numeroase leucocite, din care un mare număr sînt eozinofile. *Chistul* are dimensiunile unei alune. În general, în fiecare chist, se găsesc cîte 2 paraziți și, deși viermii sînt hermafrodiți și lipsiți de *cirrus*, nu este exclusă și posibilitatea unei fertilizări încrucișate. În curînd, chistul se umple cu ouăle paraziților, care plutesc într-un lichid roșcat cu înfățișare purulentă. În chist, se găsesc de asemenea multe cristale Charcot-Leyden.

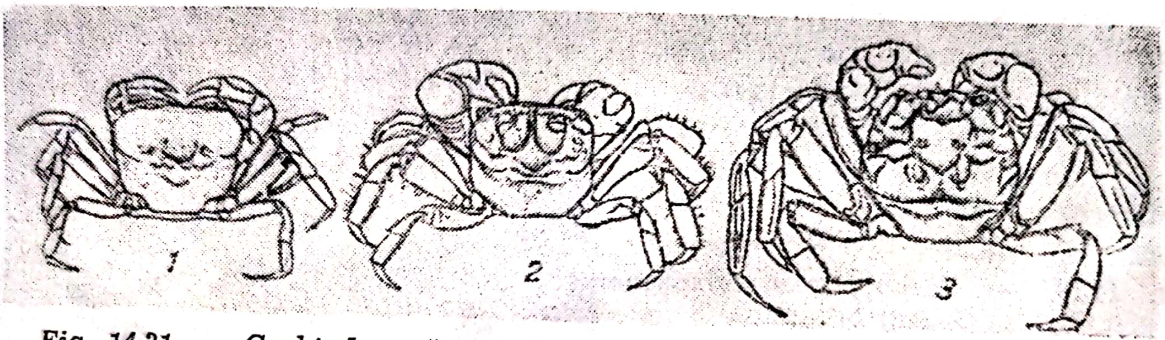


Fig. 14.21. — *Crabi de apă dulce*, **în care se închistează metacercarii de** *Paragonimus ringeri* :
1 — *Potamon dehaani* ; 2 — *Sesarma dehaani* ; 3 — *Eriocheir japonicus* (după K. Nakagawa, în E. Brumpt).

Sub presiunea ouălor tot mai numeroase, pereții chistului se rup din cînd în cînd, permițînd ouălor să iasă din chist și să intre în bronhiola adiacentă și, de aici, urmînd arborele respirator, să fie eliminate odată cu o spută vîscoasă. Dacă o parte din spută este înghițită, ouăle se elimină și cu materiile fecale.

Paraziți ectopici. Nu toți metacercarii se opresc însă în plămîni. Unii se rătăcesc în drumul lor și pot ajunge în alte organe ca, de exemplu, în țesutul celular subcutanat sau în creier. Alții rămîn în cavitatea peritoneală și își formează chisturile în jurul ficatului sau al splinei. Toți aceștia vor intra în impas parazitar. Ouăle lor nu vor mai putea ajunge la exterior pentru propagarea speciei.

Prin fenomenele congestive, provocate de toxinele parazitare, se produc în jurul și chiar înăuntrul chisturilor hemoragii mai mari sau mai mici și unele din ouăle paraziților, pătrunzînd în aceste mici lacuri hemoragice, pot fi luate de torentul circulator și pot ajunge cu acest torent în organe îndepărtate, cum este creierul. Și aceste ouă intră în impas parazitar, deoarece nu mai pot ajunge la exterior. În creier, se pot găsi deci atît viermi adulți ectopici, înconjurați de ouă în chisturile lor, dar și ouă izolate dispersate, ajunse cu circulația și provenind din unele chisturi pulmonare.

Tablou clinic. Boala începe printr-o *fază acută,* determinată de toxinele parazitare. Apare o *febră* remitentă sau chiar în platou. Leucocitele cresc la 10 000—15 000/mm^3, iar *eozinofilele* pot ajunge la *peste 30%*. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută. Manifestările pleuropulmonare sînt pe primul plan. Apare o *tuse* chintoasă, mai ales matinală, însoțită de *expectorație* cînd vîscoasă, numulară și sanguinolentă, cînd mucopurulentă. În expectorație, se evidențiază numeroase ouă de *Paragonimus* și numeroase cristale Charcot-Leyden.

În cursul evoluției bolii, apare însă o apărare imunologică și, pe măsura creșterii acesteia, boala se cronicizează. Balanța parazit-gazdă se echilibrează și manifestările patologice scad progresiv. Totuși, mai poate să apară o pleurezie fără junghi și cu o cantitate redusă de lichid galben-portocaliu, în care se găsesc leucocite eozinofile. Cînd revărsarea de lichid pleural este mai abundentă, reapare și febra. Starea generală a bolnavului rămîne însă bună. Lipsește anemia.

Pe acest fond de *boală cronică,* bine tolerată, survin din cînd în cînd noi acutizări, dezlănțuite de deschideri de chisturi, care aduc noi aporturi de toxine parazitare.

Unele aspecte clinice tind să arate posibilitatea întreruperii temporare a evoluției unora dintre paraziții invadanți. Aceștia, după ce au ajuns în diferite organe și chiar în organul de elecție, care este plămînul, nu și-ar mai continua dezvoltarea către stadiul adult, ci ar rămîne probabil sub forma lor primitivă de metacercar, încremeniți într-o stare de viață latentă (hipnobioză). Această ipoteză ar explica faptul că, la un bolnav de paragonimiază, după un tratament susținut, care a dus la o aparentă vindecare, cu dispariția completă a ouălor din spută și fecale, și cu toate că bolnavul este menținut într-o regiune geografică, în care orice altă nouă infestare este exclusă, pot reapărea după o foarte îndelungată trecere de timp din nou accese febrile și ouă în spută. Este greu de atribuit această revenire a bolii unei simple întreruperi de pontă, cauzată de medicamente. Intervalul după care reapare boala este mult prea lung pentru o atare supoziție și este mult mai logic să se presupună că unii metacercari își întrerup hipnobioza, în care rămăseseră cufundați, devin maturi și provoacă în organele în care se găsesc noi chisturi și implicit noi accese.

Complicații nervoase. Prezența de paraziți adulți în encefal (prin localizări ectopice) și de ouă izolate, provenite din chisturi pulmonare rupte, explică numeroase fenomene patologice nervoase. Bolnavii pot resimți dureri de cap atroce, pot prezenta vărsături explozive de tip cerebral, somnolență, convulsii, fotofobie, reflexe osteotendinoase exagerate, hipertensiune intracraniană și numeroase manifestări nervoase focale și perifocale. S-a citat și o formă apoplectică, survenind pe neașteptate, într-o fază de sănătate aparentă, în care bolnavul intră în comă și poate ajunge în cîteva ore la exitus. Multe din fenomenele nervoase menționate sînt determinate de un mecanism toxicoalergic, ceea ce le dă un caracter capricios. Ele pot apărea și dispărea brusc, bolnavul trecînd de la un tablou clinic de meningism sau de encefalită la unul de sănătate aparentă.

Tratament. S-a renunțat azi la vechiul tratament cu emetină, ca și la acela mai recent cu clorochină. După Yokogawa și colab., în paragonimiază, medicamentul de elecție este *bithionolul*, în doză de 30—40 mg/kilocorp/zi, la adult, în 10 zile alterne. Doza pe zi, la copil: 0,2 g, sub 5 ani; 0,6 g, între 5 și 8 ani; 1 g, între 9 și 12 ani; 1,5—2 g, peste 12 ani.

C. Ripert și colab. arată foarte recent (1981) că au obținut, în paragonimiaza generată de *P. africanus*, rezultate foarte satisfăcătoare cu o doză unică de 2 mg/kilocorp de *niclofolan* (Bilevon). Un alt medicament recent apărut, *praziquantelul*, este încă în curs de cercetare.

14.6. CLONORCHOZA

Clonorchis sinensis, trematod din familia *Opistorchidae*, este răspîndit în China și în tot Extremul Orient.

Morfobiologie. *Parazitul* are o formă lanceolată, atenuat progresiv anterior în „fier de lance". Măsoară 15—25 mm lungime, pe o lărgime maximă de 3—5 mm. Are culoare roșiatică și un tegument foarte transparent. Cele 2 cecuri intestinale, neramificate, ajung pînă la extremitatea posterioară. Testiculele se găsesc în jumătatea posterioară, fiind ramificate și situate unul în fața celuilalt. Glandele vitelogene ocupă numai regiunea mediană a cîmpurilor laterale.

Ouăle, de culoare galben-brună, măsoară 26—30 µm pe 15—17 µm. Sînt ovoidale, mai atenuate anterior, unde posedă un opercul bombat caracteristic. Posterior, oul prezintă un mic pinten.

Embrionul, care se formează în ou, nu eclozează decît după ce acesta a fost înghițit de *prima gazdă intermediară*, care este un melc de apă dulce, cel mai adesea *Bulimus striatulus*, *Passalurus manchuricus*, *Alocimna longicornis*. În melc, parazitul trece prin stadiile de *sporocist*, *redie* și *cercar*. Cercarii au 2 pete oculare și o coadă caracteristică, înconjurată de o membrană înotătoare. Ei se eliberează din melc și, după ce își părăsesc coada, pătrund prin piele în musculatura unor pești de apă dulce, mai ales ciprinizi, *a doua gazdă intermediară*, unde se închistează, transformîndu-se în *metacercari*, și produc clonorchoza.

în cazul consumării acestor pești, fără o pregătire termică prealabilă. După părerea lui É. Brumpt, peștele cel mai mult implicat în transmiterea bolii este *Carassius auratus*, pe care populația locală îl consumă crud.

Metacercarii sînt înveliți într-o coajă groasă, secretată în parte de cuticula viermilor și întărită în afară de un țesut fibros, dezvoltat ca o reacție locală a țesuturilor invadate. Cînd ei ajung în tubul digestiv la *gazda definitivă*, care este omul sau un alt vertebrat (cîine, pisică, porc, șobolan), coaja chistică este digerată, iar parazitul eliberat se introduce activ în căile biliare, în care ajunge direct prin canalul coledoc. Cînd paraziții sînt numeroși, poate fi invadat și pancreasul, prin canalul Wirsung, și o parte din viermi pot ajunge adulți și în cavitatea duodenală.

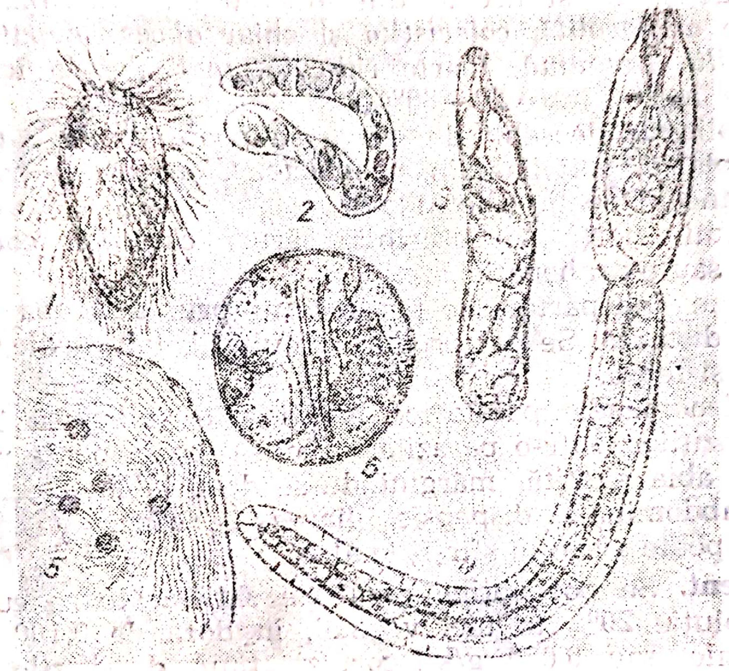


Fig. 14.22. — *Clonorchis sinensis.* Ciclul evolutiv: 1 — miradiciu liber; 2 — sporocist cu redii tinere; 3 — redie cu cercari; 4 — cercar matur; 5 — metacercar închistat la pește; 6 — metacercar izolat (după Faust și Khaw. în E. Brumpt).

Tablou clinic. Viermii exercită asupra gazdei lor o *acțiune iritativă, toxică* și *mecanică*. Prin acțiunea lor iritativă și toxică, epiteliul canalelor biliare sau pancreatice, în care se găsesc adăpostiți, proliferează intens. Se produce hiperplazia păturii epiteliale, care capătă o înfățișare adenomatoasă, prin care lumenul canalelor respective se îngustează. Unele celule epiteliale se descuamează și resturile lor și deșeurile, pe care le lasă paraziții ca urmare a proceselor lor alimentare, îngustează și mai mult lumenul canalelor respective. Urmează o retenție biliară, cu toate consecințele ei, între care *icterul* mai mult sau mai puțin intens. Ca o consecință a presiunii crescute a bilei împiedicată să curgă, canalele biliare capătă dilatări chistice.

În același timp, acțiunea iritativă și toxică a paraziților duce la *procese inflamatorii în pereții canalelor biliare.* Țesutul conjunctiv împrejmuitor suferă o transformare fibroasă, care duce la constituirea de porțiuni de *ciroză.* Ficatul se hipertrofiază, devine dureros și dur. Vezica biliară este crescută de volum.

Situația se complică prin fenomene supraadăugate de *infecție bacteriană.* Agenți bacterieni (în special colibacili) pătrund în ficat atît pe cale hematogenă, cît și urcînd din intestin pe căile biliare. Urmează fenomene de *angiocolită, colecistită* și chiar *abcese hepatice.*

Eozinofilia sanguină, foarte ridicată, mai ales la începutul bolii, poate rămîne la cifre între 20—30%.

O complicație deosebit de gravă se poate produce prin transformarea hiperplaziei epiteliale în *neoplazie.* Clonorchoza poate deci face patul unui cancer hepatic (Plotnikov).

Pe viermii morți, pot precipita săruri, care vor constitui *calculi biliari* intra- sau extrahepatici.

Și organe îndepărtate se pot resimți prin acțiunea toxicoalergică exercitată la distanță. Se pot produce palpitații, tahicardie, cefalee, urticarie, edeme și febră.

Toate fenomenele patologice menționate sînt însă în funcție de numărul paraziților. Într-o parazitare redusă, boala poate rămîne asimptomatică sau abia simțită, mărginindu-se doar la anorexie, senzație de plenitudine abdominală, dispepsie, diaree. În cazuri de parazitare excesivă, boala poate avea un sfîrșit letal.

Tratament. Se pot obține rezultate satisfăcătoare cu *hexaclorparaxilol,* în soluție 20% în ulei vegetal, în doza de 0,100 g/kilocorp/zi, timp de 4 zile, sau 0,050 g/kilocorp/zi, timp de 8 zile, după datele prezentate de autorii chinezi Wang Sheng Miao și colab. De asemenea, N. Plotnikov și colab. recomandă hexaclorparaxilolul (Chloxil), administrat în pulbere, în doză totală de 0,300 g/kilocorp, 2 zile cîte 0,150 g/kilocorp/zi, sau 5 zile, cîte 0,060 g/kilocorp/zi.

Se poate utiliza și *bithionolul,* sub o nouă formă perfecționată (Bitin S), prin adăugarea în moleculă a unui atom de oxigen lîngă cel de sulf. Se administrează în doză de 30—50 mg/kilocorp/zi, divizată în 2 prize, în cicluri de 10 zile, în cursul meselor.

Praziquantelul (Biltricid), în doză de 75 mg/kilocorp, divizată în 3 prize de cîte 25 mg/kilocorp, separate de intervale de 4—6 ore, a dat rezultate foarte satisfăcătoare (P. Ambroise, Thomas și colab., 1981).

14.7. HETEROPHIAZA ȘI METAGONIMIAZA

Foarte numeroase specii de trematode pot parazita în intestinul subțire al omului și al altor vertebrate. Dintre ele, vom menționa 2 specii din familia *Heterophyidae,* și anume : *Heterophies heterophies* și *Metagonimus yokogawai.*

Heterophies heterophies. Este răspîndit în Orientul Mijlociu (mai ales în Egipt) și în Extremul Orient.

Parazitul măsoară 1,5—2 mm lungime, pe o lărgime maximă de 0,5—0,7 mm. Are o formă ovoidală alungită, mai atenuat în treimea anterioară. Corpul este acoperit de spini foarte fini. Ventuza bucală este mult mai mică decît cea ventrală. Cecurile intestinale, simple, ajung pînă la extremitatea posterioară. Lateral şi puţin mai jos de ventuza ventrală, se găseşte porul genital, înconjurat de o pătură musculară, care îi dă aspectul unei a 3-a ventuze. Glandele vitelogene, puţin numeroase, se găsesc în cîmpurile laterale în 1/3 posterioară.

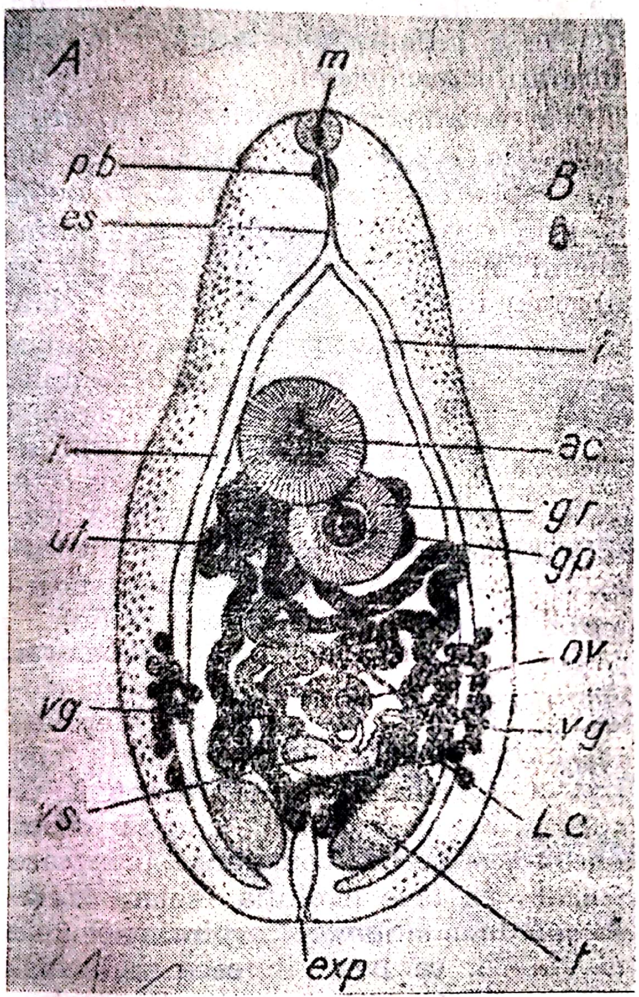


Fig. 14.23. — *Heterophyes heterophyes.* Organizaţia : *A* — parazitul mărit ; *B* — mărime naturală ; *m* — orificiul bucal ; *ph* — faringe ; *es* — esofag ; *i* — intestin ; *ut* — uter ; *vg* — glande vitelogene ; *vs* — vezicula seminală ; *exp* — orificiu excretor ; *t* — testicule ; *Lc* — canalul Laurer ; *ov* — ovar ; *gp* — por genital ; *ac* — ventuza ventrală (după Manson, în E. Brumpt).

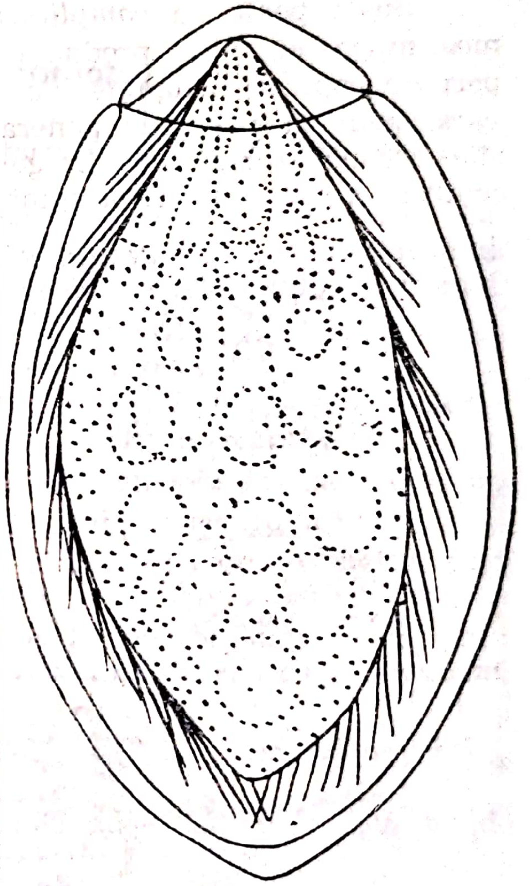


Fig. 14.24. — Ou de *Heterophyes heterophyes* (desen la camera clară, după Faust).

Ouăle sînt ovoidale, de culoare brun-deschisă, operculate, cu un embrion ciliat ; atunci cînd sînt eliminate, măsoară 25 pe 15 µm.

Embrionul eclozează, după ce oul a fost ingerat de *prima gazdă intermediară* (Faust şi colab.). În Egipt, aceasta este mai ales melcul de apă uşor sărată *Peronella conica.* Cercarii (lofocercari), care se formează în această gazdă, se închistează ca metacercari în musculatura unui pește, *a doua gazdă intermediară,* care în Egipt este *Mugil cephalus.*

În număr mic, paraziții nu produc de obicei manifestări clinice. În număr mare, produc *anemie, eozinofilie* sanguină medie și *diaree* mucoasă, uneori foarte supărătoare, însoțită de *dureri abdominale.* Viermii produc la punctele de fixare o inflamație catarală a mucoasei intestinale și chiar necroze și ulcerații superficiale.

Boala poate da *complicații,* prin pătrunderea viermilor în grosimea mucoasei, unde produc o congestie locală foarte intensă, cu ruperi de capilare sanguine, iar prin capilarele deschise pot intra ouăle parazitului în circulația generală, prin care sînt transportate în diferite organe și mai ales în ganglionii mezenterici, în sistemul nervos central (creier și măduva spinării) și în inimă. În aceste organe, ouăle pot provoca fenomene clinice foarte importante, de exemplu, tulburări focale, hemoragii și atacuri epileptiforme, prin afectarea sistemului nervos central. În inimă pot provoca dezorganizări ale fibrelor musculare, miocardită și chiar moarte subită (Gentilini și Duflo).

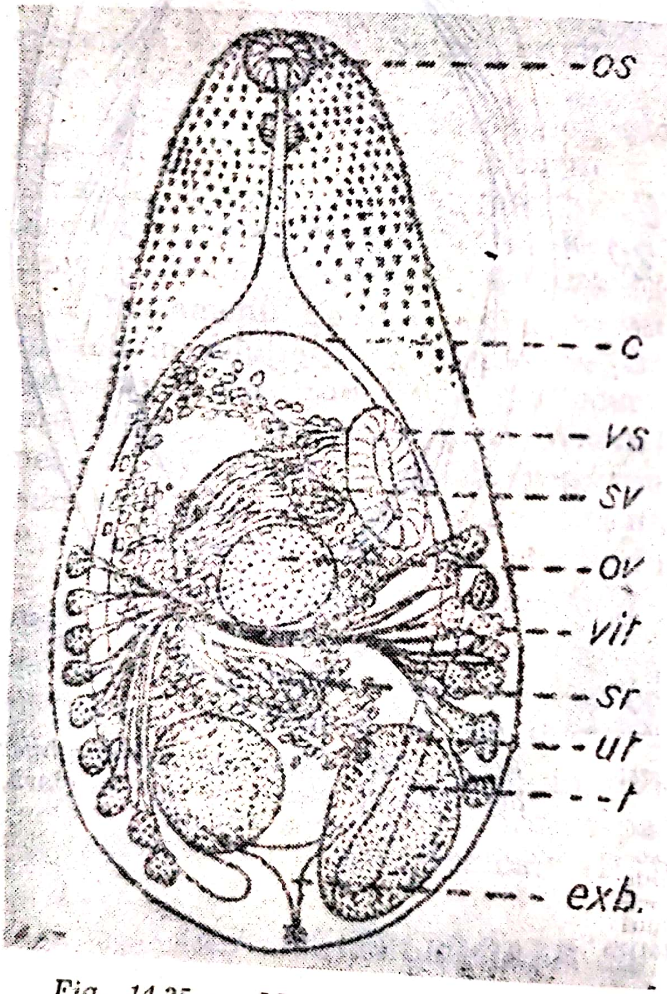


Fig. 14.25. — Metagonimus yokogawai. Organizația : *t* — testicule ; *ut* — uter ; *vit* — glande vitelogene ; *vs* — ventuză ventrală ; *ov* — ovar ; *os* — ventuză orală ; *exb* — vezica excretoare (după Faust).

Metagonimus yokogawai. Este foarte apropiat ca morfologie și evoluție de viermele precedent, fiind răspîndit mai ales în Extremul Orient. E. C. Faust și colab. citează drept gazde intermediare prin care își face evoluția melcul *Melania (Semisulcospira) libertina* și, ca pești în care se închistează metacercarii, *Plectoglossus altivelis* și alții. Rolul patogen este întru totul asemănător celui arătat la *Heterophyes heterophyes.* Ouăle pot ajunge la fel, cu circulația, în diferite organe, unde provoacă aceleași efecte grave.

Tratament. Aceste distomatoze intestinale se pot trata cu *timol* sau cu *tetraclorură de etilen,* în aceleași doze ca în tratamentul ancylostomidozei (vezi *14.12.*), sau cu *hexilrezorcină.*

Doza de *hexilrezorcină,* la copil, este de 0,10 g de fiecare an de vîrstă, pînă la atingerea plafonului de 1 g. La adult, doza este de

1,20 g. Unii autori contraindică medicamentul sub vîrsta de 5 ani. După luarea medicamentului (pe stomacul gol şi la cel puţin 12 ore după masa de seară), bolnavul nu mai ingeră nimic, în afară de apă, cel puţin 3 ore şi cel mult 5 ore, cînd ingeră o ceaşcă cu lapte, care întrerupe acţiunea caustică a hexilrezorcinei. O oră mai tîrziu bolnavul ia o masă lichidă, ţinînd seama de inflamaţia mucoasei digestive. După Lamson şi colab., o cantitate mică de ulei de parafină măreşte eficacitatea hexilrezorcinei. După 24 de ore, se administrează un purgativ (se preferă uleiul de parafină), pentru eliminarea viermilor omorîţi.

14.8. SCHISTOSOMIAZA (bilharţioza)

Genul *Schistosoma* prezintă următoarele deosebiri faţă de trematodele prezentate mai sus :

— sînt paraziţi dioici (sexe separate) ; masculul, mai larg, îşi apropie marginile laterale, realizînd prin aceasta un canal (canalul ginecofor), în care se găseşte introdusă femela, mai alungită şi mai subţire ;

— ventuza ventrală este foarte apropiată de cea orală ;

— cele 2 cecuri intestinale, simple, se unesc în partea posterioară a corpului într-un cec unic, închis în deget de mănuşă ;

— ouăle nu au opercul şi posedă cîte un pinten caracteristic ;

— evoluţia se face printr-o singură gazdă intermediară ;

— cercarii au coada bifurcată la vîrf (furcocercari), pătrunzînd activ în gazda definitivă, prin perforarea pielii.

În genul *Schistosoma*, există 4 specii care parazitează la om : *Sch. haematobium, Sch. mansoni, Sch. intercalatum* şi *Sch. japonicum*.

14.8.1. SCHISTOSOMIAZA VEZICALĂ (Sch. haematobium)

Răspîndire geografică : Africa, Asia Occidentală, India, Europa de Sud (Portugalia).

Morfobiologie *(Sch. haematobium). Masculul* măsoară 10—15 mm lungime, pe 1 mm lărgime. *Femela* are 15—20 mm lungime, pe o lărgime care creşte posterior progresiv de la 100 µm pînă la 250 µm. *Oul* măsoară 150 pe 60 µm, prezentînd la unul din poli un pinten ascuţit, lung de 5—6 µm. Ouăle se elimină prin urină, prezentînd în interior un embrion ciliat, numit *miracidiu*.

Evoluţia se face printr-un melc de apă din genul *Bulinus* sau genul *Physopsis*. Îndată ce oul ajunge în apă, embrionul se eliberează, printr-o crăpătură, care se formează în coaja oului, şi înoată în căutarea gazdei intermediare, asupra căreia se năpusteşte prin „atracţia miracidiană". În melc se transformă în *sporocist*. În sporocist, se formează sporocişti-fii, care migrează în hepatopancreasul melcului, unde se transformă în formaţiuni tubulare, în care iau naştere *furcocercarii*. Stadiul de redie lipseşte.

Cercarii măsoară 500—600 μm, din care mai mult de jumătate este reprezentată de coada bifurcată la vîrf. Ei înoată cu coada înainte și mor, dacă în cel mult 48 de ore nu întîlnesc o gazdă vertebrată. La gazda vertebrată, pătrund prin perforarea pielii, după ce în prealabil își leapădă coada, devenind *schistosomule*. Pe cale circulatorie sau străbătînd prin țesuturi, schistosomulele ajung în ramurile mari ale venei porte. Aici, devin *adulți* și cele 2 sexe se acuplează. După fecundare, cuplurile migrează împotriva curentului venos, în vene tot mai mici, îndreptîndu-se către venulele perivezicale, în care femelele își depun ouăle. Aceste ouă, prin împingerea unuia de către cel următor *(vis a tergo)* și cu ajutorul pintenului lor ascuțit străbat peretele vezical, cad în vezica urinară și sînt eliminate odată cu urina.

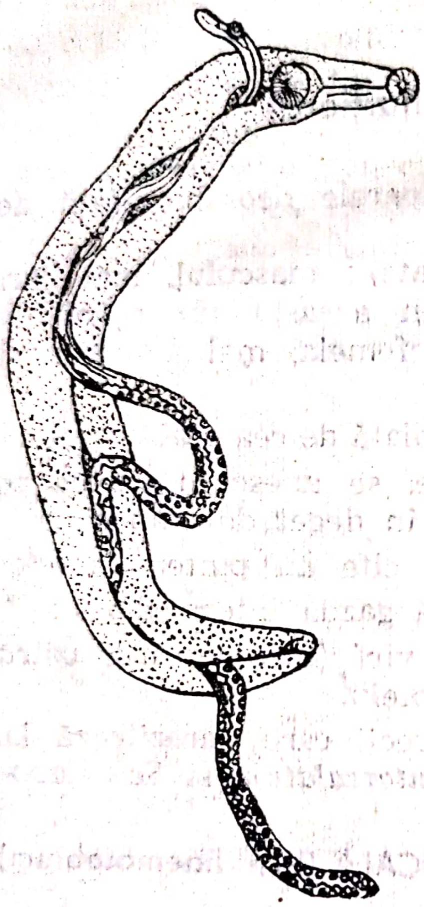


Fig. 14.26. — *Schistosoma haematobium*, masculul și femela (după Looss, in Faust și colab.).

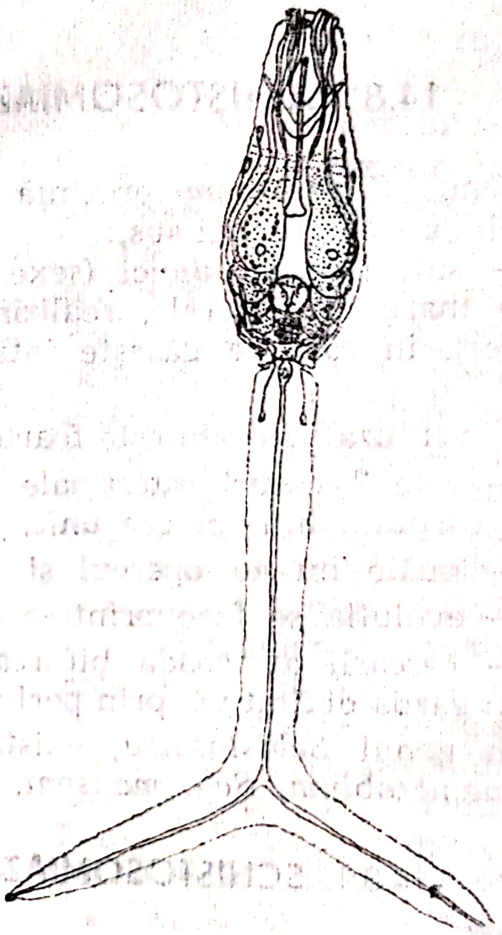


Fig. 14.27. — *Schistosoma haematobium*, furcocercar (după Faust).

Tablou clinic. Reacția locală la pătrunderea schistosomulelor prin piele este minimă, atunci cînd paraziții sînt puțin numeroși. Cînd ei sînt foarte numeroși, se produce o congestie locală, un eritem pruriginos și o placă urticariană de întindere variabilă.

În timpul dezvoltării schistosomulelor și a transformării lor în viermi adulți, se produc *manifestări toxicoalergice*, de asemenea în raport cu numărul elementelor parazitare, și anume : leucocitoză și eozinofilie sanguină ridicate, frisoane și febră, cefalee, transpirații nocturne, urticarie generalizată, hepato- și splenomegalie.

În perioada depunerii de ouă, în pereții și în jurul pereților vezicali, începe *hematuria.* Aceasta poate fi în cantitate redusă și numai la sfîrșitul micțiunii sau poate fi abundentă și în tot cursul ei. În vezica urinară, se produc leziuni ulcerative și leziuni proliferative. Sub acțiunea toxinelor parazitare, epiteliul mucoasei vezicale se necrozează pe unele porțiuni și dispare, lăsînd în loc ulcerații superficiale, pe fundul cărora apar muguri, în care se găsesc numeroase ouă. Multe din ele sînt înconjurate de leucocite, formînd granuloame. Numeroase ouă sînt acoperite de săruri (urați și fosfați). Țesutul subepitelial se hiperplaziază, dînd naștere la *polipi* mai mari sau mai mici. Printr-o reacție fibroblastică, întreg peretele vezical se sclerozează.

Reacția inflamatorie se poate ridica și în uretere, al căror lumen se îngustează, ceea ce duce la împiedicarea scurgerii urinii și, consecutiv, la *hidronefroză.* La fel, se poate înfunda și calibrul uretrei prin deșeuri epiteliale necrozate.

Hematuria se însoțește de *cistită, disurie, dureri* inghinale și în regiunea perineală. Fenomenele patologice se pot complica și prin pătrunderea de bacterii, care dau naștere la *piurie* și la *abcese perivezicale,* care se termină prin crearea de traiecte fistuloase. Complicația cea mai gravă, care poate surveni, este transformarea țesutului hiperplaziat în *neoplazie.*

14.8.2. SCHISTOSOMIAZA INTESTINALĂ

Schistosomiaza intestinală poate fi produsă de *Sch. mansoni* și de *Sch. intercalatum.*

Răspîndire geografică. Sch. mansoni : Orientul Apropiat, multe țări din Africa, unele țări din America de Sud și America Centrală (Brazilia, Venezuela, țările din marea Caraibilor).

Sch. intercalatum : Africa (Zair, Gabon, Camerun).

Morfobiologie. La Sch. mansoni, masculul măsoară 6—13 mm pe 1 mm, iar femela 7—17 mm, pe o lărgime posterioară de 300 µm. Ouăle sînt ovoidale, măsoară 160 pe 70 µm și posedă aproape de unul din poli un pinten ascuțit mare și caracteristic. Se elimină în masa fecală prin mucoasa colonului și a rectului.

Sch. intercalatum are caractere intermediare, între *Sch. haematobium* și *Sch. mansoni,* întrucît produce ouă cu pinten terminal, ca și acelea de *Sch. haematobium* (dar mai mari), însă migrează din vena portală către venulele venei mezaraice inferioare și își elimină ouăle prin mucoasa rectală.

Evoluția la *Sch. mansoni* este asemănătoare cu aceea a speciei precedente, cu deosebirea că se petrece în melci de apă, aparținînd la numeroase specii ale genului *Biomphalaria (planorbinae).* La *Sch. intercalatum,* evoluția se face prin melci *bulininae,* mai ales prin *Bulinus forskalii.*

Tablou clinic. Este identic atît pentru *Sch. mansoni,* cît și pentru *Sch. intercalatum.* Fenomenele patologice se petrec în *submucoasa* *intestinului gros și a rectului,* spre care cuplurile de viermi adulți migrează, pentru a-și depune ouăle. Acolo, se produc *ulcerațiile, necrozele, procesele proliferative* și *procesele de scleroză.* Apar *polipi intestinali* moi și friabili ; *polipii rectali* pot umple acest organ, provocînd un prolaps rectal. Microbii introduși în ulcerații pot da naștere la *abcese,* care se deschid prin traiecte fistuloase în perineu sau în fosa ischiorectală.

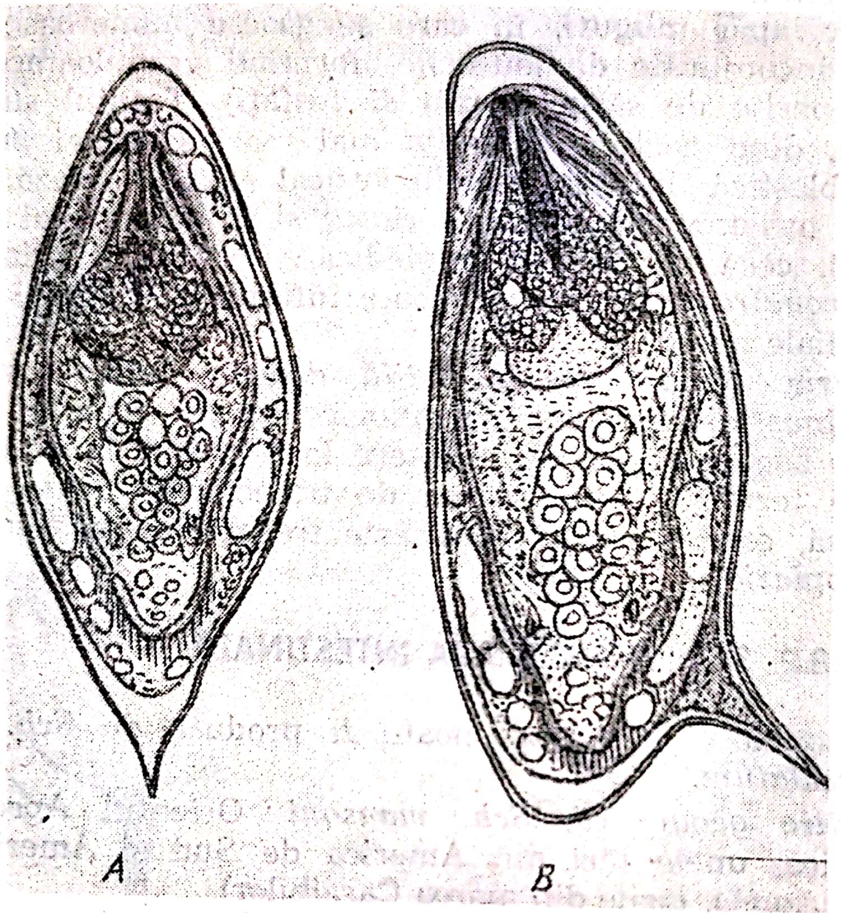


Fig. 14.28. — A — Ou de Schistosoma haematobium. B. — Ou de Schistosoma mansoni (după Mattes).

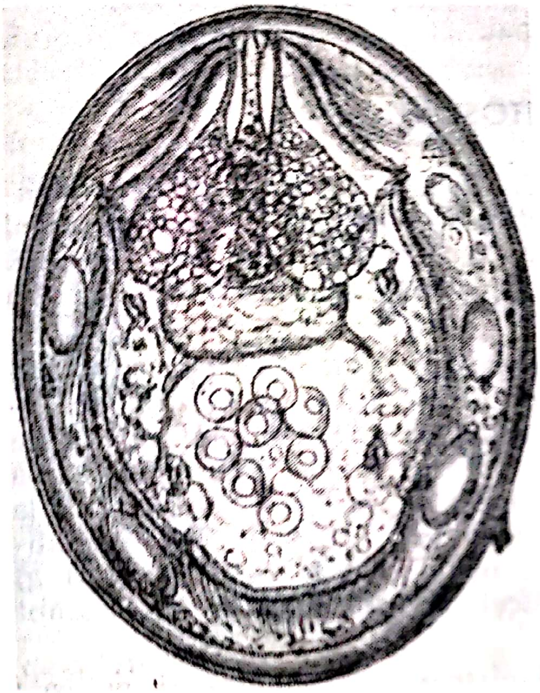
Hepatosplenomegalia, determinată de reîntoarcerea în ramurile mari ale venei porte a unor viermi, a căror rezistență a fost slăbită (de multe ori printr-o medicație insuficientă), reprezintă o complicație severă. Aceste schistosome, antrenate acum de curentul venos spre ficat, dau naștere la embolii și tromboze. Unele femele reușesc să mai depună ouă în acest nou habitat, iar toxinele care filtrează prin coaja acestor ouă produc o fibroză periportală difuză sau localizată, numai în jurul trunchiurilor venoase mai mari. Procesul de fibrozare poate cuprinde și splina. Bolnavul face ascită, anasarcă, circulație colaterală compensatorie și varicozități gastrice și esofagiene.

14.8.3. SCHISTOSOMIAZA ARTERIOVENOASĂ (Sch. japonicum)

Boala este *răspîndită* în Extremul Orient.

Morfobiologie. *Masculul,* la *Sch. japonicum,* măsoară de cele mai multe ori 9—12 mm în lungime, iar *femela* 14 mm. Există însă și exemplare mai mari. *Ouăle* măsoară 60—75 µm pe 50—60 µm ; posedă un pinten lateral foarte mic. *Evoluția* se face prin melci acvatici, aparținind genului *Oncomelania (O. nosophora, O. hupensis, O. formosana).*

Tablou clinic. Exotoxinele acestei specii sînt mai puternice decît acelea ale speciilor precedente. În consecință, și manifestările clinice sînt mai pronunțate. La punctele de intrare a furcocercarilor, se produce prurit și urticarie intense, cunoscute de populația japoneză sub denumirea de „kaburè".



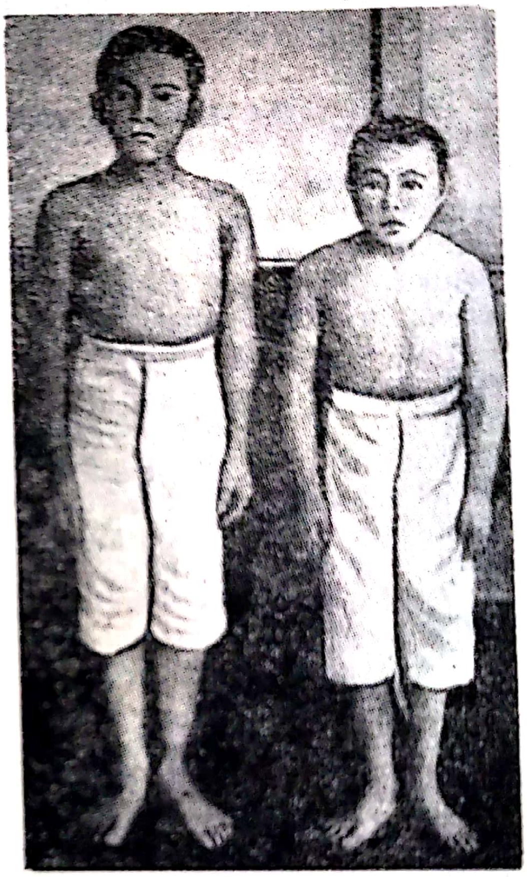


Fig. 14.29. — Ou de Schistosoma japonicum (desen la scară deosebită de a ouălor din fig. *14.28.*).

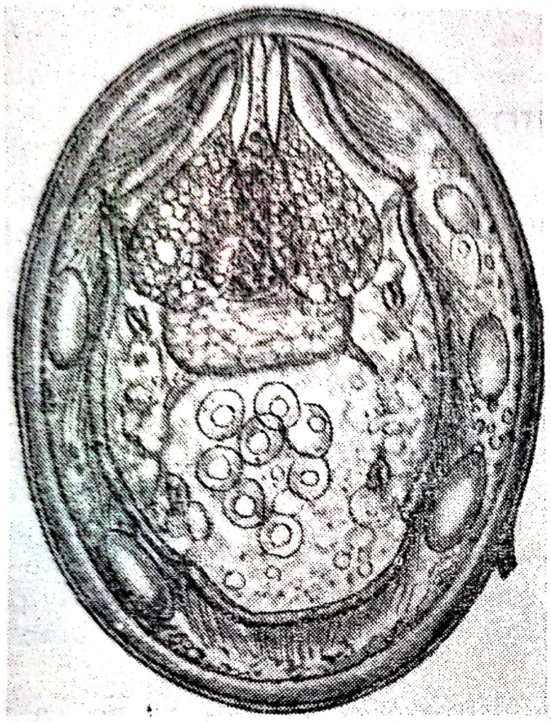
Fig. 14.30. — Intîrziere în dezvoltare în schistosomiaza cu Sch. japonicum. În dreapta, copil bolnav ; în stînga, copil sănătos de aceeași vîrstă (după Fujinami, în Joyeux și Sicé).

Manifestările toxicoalergice, care au loc în cursul dezvoltării schistosomulelor, sînt de asemenea mai pronunțate. Apare febră intermitentă sau remitentă foarte ridicată, edeme (mai ales la față), o stare tifică (uneori delir), tuse, dispnee astmatiformă, artralgii, leucocitoză și hipereozinofilie. Ansamblul acestor manifestări clinice este cunoscut de populația japoneză sub numele de „boala de Katayama".

De asemenea, sînt mult mai accentuate tulburările pe care toxinele parazitare le produc în regiunea ficatului. *Hepatomegalia* este foarte pronunțată și adesea se complică cu *ciroză* și urmările acesteia. *Splenomegalia* este de asemenea foarte pronunțată.

Schistosoma japonicum poate trăi și în arterele pulmonare, iar ouăle intrate în aceste artere pot ajunge cu circulația în cele mai diferite organe, din care însă nu mai au ieșire la exterior și mor, dar pot exemplare mai mari. *Ouăle* măsoară 60—75 μm pe 50—60 μm ; posedă un pinten lateral foarte mic. *Evoluția* se face prin melci acvatici, aparținînd genului *Oncomelania* (*O. nosophora*, *O. hupensis*, *O. formosana*).

Tablou clinic. Exotoxinele acestei specii sînt mai puternice decît acelea ale speciilor precedente. În consecință, și manifestările clinice sînt mai pronunțate. La punctele de intrare a furcocercarilor, se produce prurit și urticarie intense, cunoscute de populația japoneză sub denumirea de „kaburè".



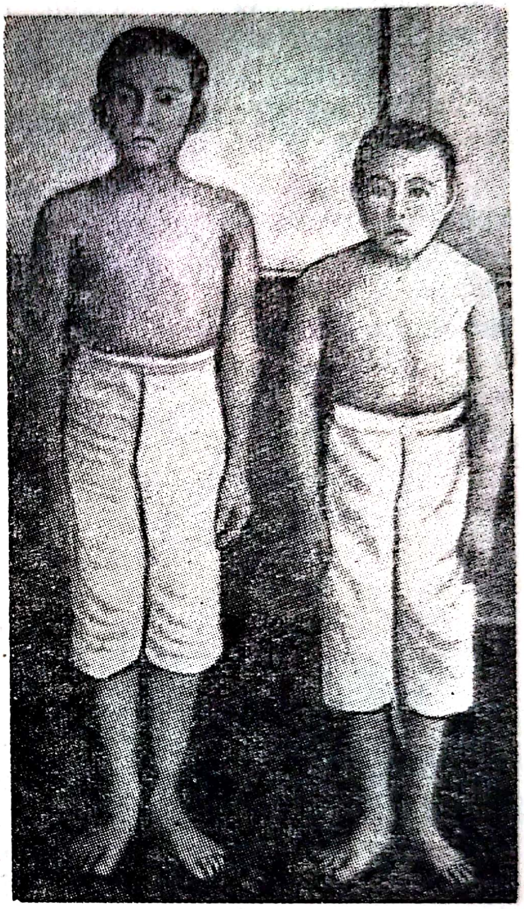


Fig. 14.29. — Ou de Schistosoma japonicum (desen la scară deosebită de a ouălor din fig. *14.28.*).

Fig. 14.30. — Întîrzierea în dezvoltare în schistosomiaza cu *Sch. japonicum.* În dreapta, copil bolnav ; în stînga, copil sănătos de aceeași vîrstă (după Fujinami, în Joyeux și Sicé).

Manifestările toxicoalergice, care au loc în cursul dezvoltării schistosomulelor, sînt de asemenea mai pronunțate. Apare febră intermitentă sau remitentă foarte ridicată, edeme (mai ales la față), o stare tifică (uneori delir), tuse, dispnee astmatiformă, artralgii, leucocitoză și hipereozinofilie. Ansamblul acestor manifestări clinice este cunoscut de populația japoneză sub numele de „boala de Katayama".

De asemenea, sînt mult mai accentuate tulburările pe care toxinele parazitare le produc în regiunea ficatului. *Hepatomegalia* este foarte pronunțată și adesea se complică cu *ciroză* și urmările acesteia. *Splenomegalia* este de asemenea foarte pronunțată.

Schistosoma japonicum poate trăi și în arterele pulmonare, iar ouăle intrate în aceste artere pot ajunge cu circulația în cele mai diferite organe, din care însă nu mai au ieșire la exterior și mor, dar pot produce manifestări clinice importante. Cele ajunse în *encefal* sau în *măduva spinării* pot provoca tulburări focale și perifocale (epilepsie jacksoniană, convulsii, pareze).

Paraziții dezvoltați în *vena portă* migrează pentru a-și depune ouăle prin vena mezaraică superioară în venulele din submucoasa ileonului și a colonului ascendent, dînd naștere la *diaree* persistentă și la tulburări tisulare asemănătoare celor produse de *Sch. mansoni*. Din toate ouăle numeroase depuse de această schistosomă, singurele care vor putea ajunge la exterior sînt acelea depuse în submucoasa intestinală, de unde trec în conținutul intestinal.

14.8.4. TRATAMENTUL SCHISTOSOMIAZEI

Pentru schistosomiaza produsă de *Sch. haematobium*, *Sch. mansoni* și *Sch. intercalatum*, se pot obține rezultate bune cu *niridazol* (Ambilhar), în doză de 25 mg/kilocorp/zi, într-un ciclu de 7—9 zile. Pentru prevenirea fenomenelor secundare psihice, niridazolul se va asocia cu un anxiolitic.

În schistosomiaza cu *Sch. japonicum*, se poate recurge la un tratament stibiat. Se folosește *tartratul dublu de stibiu și potasiu*, în soluție de 1% în ser fiziologic sau în apă distilată. Soluția trebuie să fie cît mai recentă. Se administrează în injecții strict intravenoase. La adult, se începe cu 3 ml pe injecție, crescînd progresiv doza pînă la 10 ml pe injecție, continuînd injecțiile în zile alterne pînă la realizarea unei doze totale de 130 ml. La copil, doza este de 1 ml (0,01 g) pe fiecare an de vîrstă (Joyeux și Sicé). La adult, L. și V. Brumpt indică o doză totală de 180 ml.

Praziquantelul (Biltricid) se administrează o singură zi pe cale orală, pentru toate speciile de *Schistosoma*. După A. T. Santos și colab., se pot obține vindecări în proporție de 80%, cu numai 20 mg/kilocorp de 3 ori pe zi, la intervale de 4 ore, într-o singură zi, în schistosomiaza cu *Sch. japonicum*. În schistosomiaza cu *Sch. mansoni*, N. Katz și colab. au obținut vindecări în 90% din cazuri cu aceleași doze, iar A. Davis și colab. au obținut vindecări în 98% din cazuri în schistosomiază provocată de *Sch. haematobium*.

14.9. FILARIOZELE

Filariile sînt paraziți nematozi, al căror corp foarte subțire le dă înfățișarea unor fire de ață. Au sexele separate, iar femela emite embrioni numiți microfiliarii.

14.9.1. FILARIOZA LIMFATICĂ

Este provocată de *Wuchereria bancrofti*, *Wuchereria pacifica* și *Brugia malayi*.

14.9.1.1. FILARIOZA CU W. BANCROFTI

Răspîndire : Extremul Orient, Orientul Apropiat, Africa (Tanzania, Zair, Madagascar), America de Sud (Brazilia, Venezuela, Columbia).

Morfobiologie. *Masculul* măsoară 40 mm, pe o grosime de 100 µm. *Femela* are 80—100 mm, pe o grosime de 300 µm. Cuticula lor este netedă. Femela emite embrioni numiți *microfilarii,* care măsoară 300 pe 8 µm și sînt înveliți de o teacă, pe care unii autori o consideră ca fosta membrană ovulară, în care au luat naștere, iar alții ca o exuvie de năpîrlire.

Evoluția lor se face printr-un *țînțar,* care se hrănește cu sînge noaptea, mai ales între orele 22 și 2 dimineața. La bolnavii cu filarioză limfatică, microfilariile se retrag în cursul zilei în marea circulație, mai ales în vasele pulmonare și în vasele din musculatură, iar noaptea ele pătrund în circulația periferică. Această periodicitate nocturnă le ajută să pătrundă în tubul digestiv al insectei vectoare, cînd ea se hrănește cu sînge. Străbătînd prin peretele tubului digestiv, după ce se eliberează din teaca lor, microfilariile pătrund în musculatura toracică a țînțarului și, după ce suferă 2 năpîrliri, se transformă în *larve* infestante, care măsoară 1,7 mm pe 30 µm. Larvele se aglomerează în teaca trompei țînțarului și, în momentul în care culicidul se hrănește cu sînge, ele se eliberează din trompă, ajung pe pielea pe care este așezată insecta și pătrund în corp în mod activ prin canalul de perforație a pielii lăsat de țînțar sau prin excoriațiile produse de scărpinarea locului înțepat.

Odată pătrunse în corp, larvele se introduc în circulația limfatică, unde devin *viermi adulți* și provoacă filarioza.

Patogenie. *În vasele limfatice,* viermii se aglomerează în *ghemuri,* în care se găsește un mascul la cîteva femele. Ei exercită în aceste vase o acțiune iritativă, toxică și mecanică. Prin acțiunea iritativă și toxică determină un *proces inflamator* asupra endoteliului vaselor și regiunii învecinate. Endoteliul se hiperplaziază, ceea ce contribuie la obliterarea și mai mare a vaselor limfatice parazitate de ghemurile parazitare. Un alt factor, care contribuie și mai mult la *obliterarea vaselor limfatice,* este marea masă de leucocite, care se adună în jurul ghemurilor de viermi (macrofage, celule gigante de corp străin și eozinofile). Curgerea limfei este împiedicată și presează asupra pereților, care capătă varicozități. Pereții lor se sclerozează și, pînă la urmă, plesnesc lăsînd liberă curgerea limfei în jurul lor. Cînd vasele limfatice se găsesc în vecinătatea imediată a unei seroase, limfa se răspîndește în cavitățile corespunzătoare și se produce chilurie, limfocel, limfoscrotum, ascită chiloasă. Ganglionii limfatici din vecinătate se hipertrofiază.

Tablou clinic. Toxinele parazitare dau *tulburări alergice* la distanță. Bolnavul acuză frisoane, febră, urticarie, edeme cutanate (mai ales la față), leucocitoză și eozinofilie ridicată (uneori chiar pînă la 70%). Ca tulburări locale, cel mai mult este afectată sfera genitală. La nivelul testiculelor, se produce hipertrofie, roșeață, dureri la palpare, limfangita cordonului, varicocel limfatic.

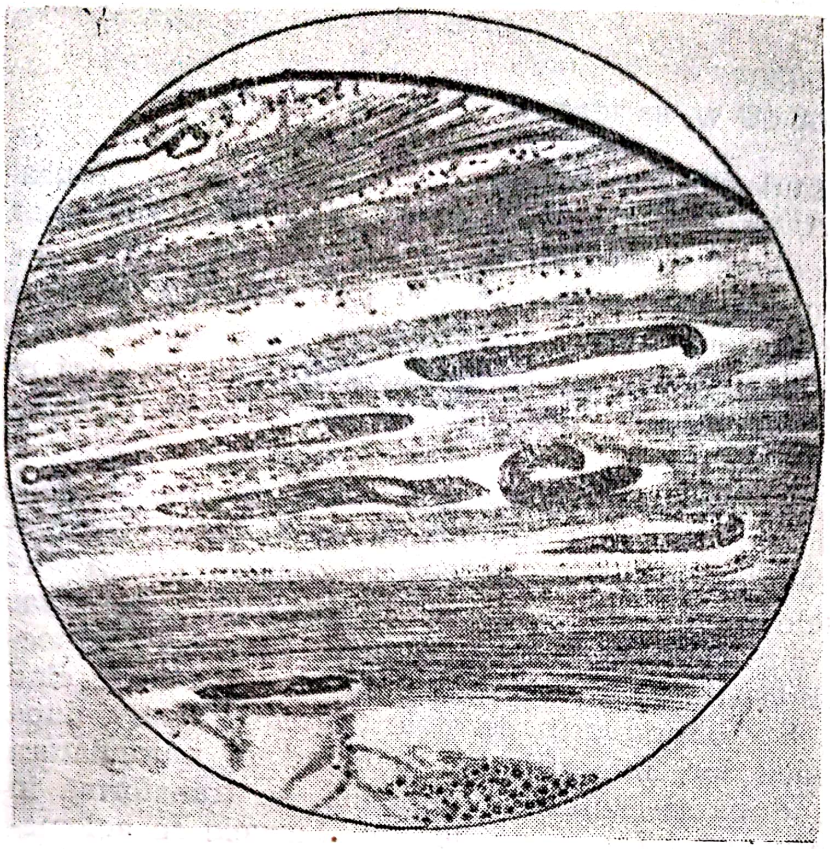


Fig. 14.31. — Secţiune în muşchii toracici ai unui ţînţar la 12 zile după ce s-a infestat cu microfilarii (după P. Manson, în É. Brumpt).

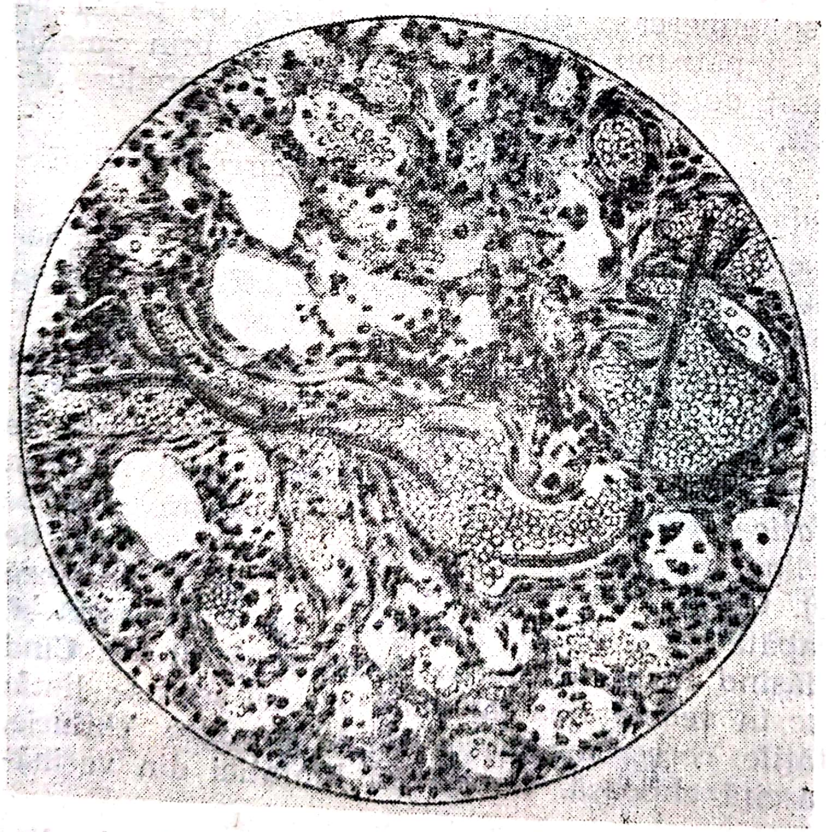


Fig. 14.32. — *Wuchereria bancrofti.* Secţiune prin plămîni, arătînd îngrămădirea microfilariilor în vasele sanguine pulmonare (după P. Manson, în É. Brumpt).

În diferite regiuni, apar limfangite retrograde, faţă de ganglionii limfatici hipertrofiaţi, spre deosebire de limfangitele care apar în infecţii bacteriene, care sînt centripete îndreptîndu-se spre ganglioni.

Cea mai impresionantă manifestare a filariozei limfatice este *elefantiazisul,* care constă din hipertrofierea considerabilă a unui organ sau a unei părţi a corpului. După o fază inflamatorie acută, precedată de crize de limfangită şi de accese febrile, urmează hipertrofierea sclerofibroasă, care se constituie progresiv. Pielea organului respectiv, la început normală, se edemaţiază. Infiltraţia, care survine în timpul crizelor, nu se mai resoarbe şi organul continuă să-şi mărească dimensiunile, pînă la proporţii monstruoase. Epiderma devine rugoasă şi crăpată. Ţesutul celular subcutanat se hiperplaziază şi este cuprins de un edem dur, care nu lasă godeuri la presiunea digitală. Toate ţesuturile membrului afectat sînt îmbibate de limfa revărsată şi de depuneri de grăsime. De obicei, sînt afectate de elefantiazis membrele inferioare şi organele genitale (vulva la femeie şi scrotul la bărbat).

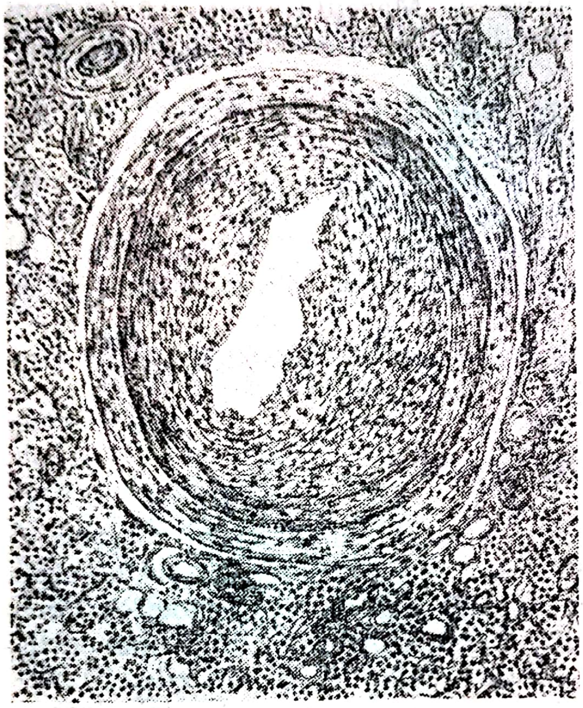


Fig. 14.33. — Ocluzia unui vas limfatic, prin proliferarea endotelială (endolimfangita obliterativă) (după Wilcocks şi Manson-Bahr).

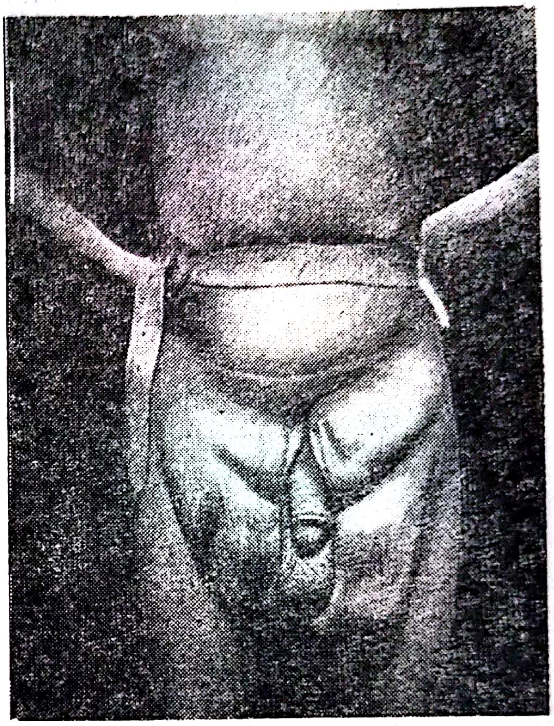


Fig. 14.34. — Adenolimfocel filarian. Organele genitale nu sint alterate (după R. Mouchet, în Joyeux şi Sicé).

14.9.1.2. FILARIOZA CU W. PACIFICA

Wuchereria pacifica este răspîndită în Polinezia.

Morfologic, W. pacifica este asemănătoare cu *W. bancrofti.* Unii autori o consideră încă sinonimă cu *W. bancrofti,* de care se deosebeşte biologic prin aceea că nu are periodicitate în apariţia microfilariilor în circulaţia periferică şi ca o consecinţă poate evolua nu numai prin culicide, care atacă noaptea, cum este *Culex fatigans,* dar şi prin culicide, care atacă ziua, cum este *Aedes pseudoscutelaris.* Alt caracter biologic deosebit este că atacă cu predilecţie ganglionii limfatici epitrocleeni, care se hipertrofiază foarte mult și produce elefantiazis în 1/2 anterioară a corpului, la membrele superioare, iar la femeie și la sîni, pe cînd *W. bancrofti* produce elefantiazis mai ales în 1/2 inferioară a corpului (membrele inferioare și organele genitale).

14.9.1.3. FILARIOZA CU BRUGIA MALAYI

Această filarie este — morfologic și biologic — foarte asemănătoare cu *W. bancrofti*, dar este mai mică. Masculul măsoară 25 mm pe 90 µm, iar femela 55 mm pe 160 µm. Microfilariile posedă teacă și măsoară 260 µm pe 4 µm.

Brugia malayi este răspîndită în special în Malaiezia și Indonezia, dar și în Japonia, Coreea, Vietnam, nordul Chinei, Sri-Lanka.

Produce mai puține *manifestări clinice* decît speciile precedente. Pe lîngă leucocitoză și eozinofilie ridicată nu determină decît adenopatii multiple (în special axilare și epitrohleene), iar elefantiazisul pe care-l produce se mărginește la porțiunea gambei dintre genunchi și gleznă, realizînd ceea ce se numește „cizma filariană".

Microfilariile au o periodicitate nocturnă. Se transmite prin țînțari, aparținînd genurilor *Mansonioides* și *Anopheles*.

14.9.1.4. TRATAMENTUL FILARIOZEI LIMFATICE

Medicamentul cel mai utilizat este *dietilcarbamazina* (Notezine, Loxuran). Se administrează în 3 prize de 2 mg/kilocorp/zi. Acționează prin opsonizarea microfilariilor, care vor fi atacate de fagocite. Pentru omorîrea și a adulților. Woodruf și colab. propun doza mai ridicată, de 3 ori cîte 3 mg/kilocorp/zi, într-un ciclu de 21 de zile. Tratamentul trebuie însoțit de antihistaminice, dar nu de corticoizi. Împotriva infecțiilor microbiene supraadăugate se administrează antibiotice și sulfamide.

Elefantiazisul se tratează prin bandaje elastice și manopere chirurgicale.

14.9.2. ONCOCERCOZA

Oncocercoza este produsă de două specii de filarii aparținînd genului *Onchocerca*, și anume : *O. volvulus* și *O. coecutiens*. Prima este răspîndită în Africa și Orientul Apropiat, cea de a doua în America Centrală (Guatemala și unele regiuni din Mexic). Caracterele morfologice ale acestor 2 specii sînt identice și mulți autori nu le consideră ca specii deosebite. Există însă între ele deosebiri biologice importante, care l-au determinat pe É. Brumpt să le considere ca specii deosebite și să creeze pentru specia americană numele deosebit de *O. coecutiens*.

Morfobiologie. *Masculul* măsoară 30—40 mm pe o grosime de 140—200 µm, iar *femela* 50—55 mm pe o grosime de 350—400 µm. Ambele sexe au o cuticulă alb-opalină cu striații transversale. Microfilariile sînt lipsite de teacă. Măsoară 300 pe 6—7µm.

Viermii adulți trăiesc în țesutul celular subcutanat. Unii din ei rămîn izolați, dar alții (în majoritate) se aglomerează în ghemuri încîlcite, care alcătuiesc noduli subcutanați, înconjurați de un țesut fibroscleros. Dimensiunea acestor noduli variază, de la aceea a unei cireșe, la aceea a unui ou de porumbel. În noduli există un lichid vîscos, conținînd un număr mare de *microfilarii*, produse necontenit de către femelele adulte. Microfilariile se strecoară prin pereții nodulului, în care au luat naștere, și se îngrămădesc în piele, la nivelul dermului, și în ochi.

Evoluția paraziților aparținînd genului *Onchocerca* se petrece în același mod, ca și aceea a speciilor de filarii precedent prezentate, dar gazda intermediară este o altă insectă hematofagă, și anume o simulidă (*Simulium damnosum, S. neavei, S. ochraceum, S. metallicum* și alte specii).

Tablou clinic. În marea lor majoritate, *nodulii* formați de *O. volvulus* sînt situați pe trunchi și pe membre. Nodulii formați de *O. coecutiens* sînt situați în marea lor majoritate pe cap. Nodulii nu sînt dureroși. Din cînd în cînd, se pot inflama, cu apariția unei tumefieri locale eritematoasă și pruriginoasă, probabil din cauza evadării și prezenței în jurul lor a unui număr mai mare de microfilarii.

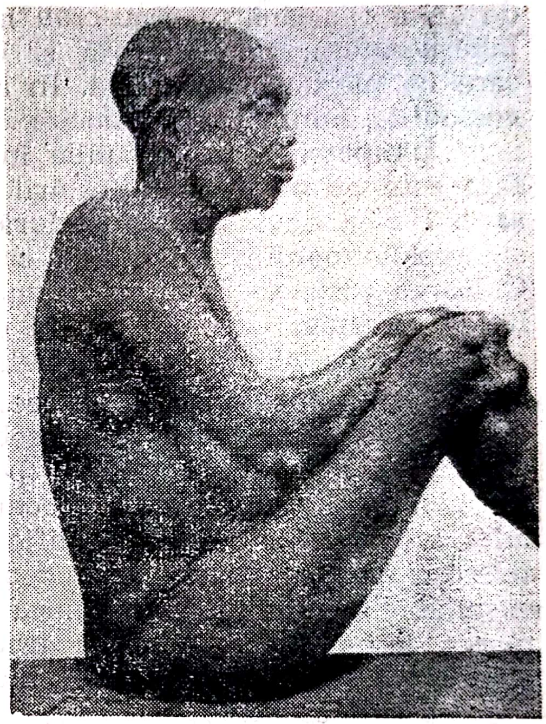


Fig. 14.35. — Oncocercoză. Noduli subcutanați.

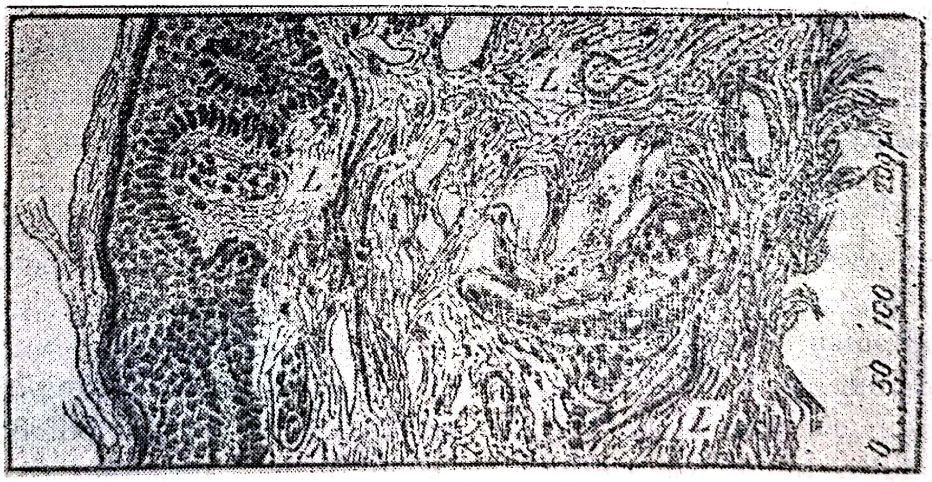


Fig. 14.36. — Oncocercoză. Secțiune prin piele ; în derm, se observă numeroase filarii (*L*). Epidermul nu are leziuni (după E. Brumpt).

Nodulii produși de *O. coecutiens*, spre deosebire de cei produși de *O. volvulus*, au capacitatea de a eroda oasele craniului, leziunea putînd merge pînă la perforare.

Leziuni cutanate. Exotoxinele microfilariilor din grosimea dermului produc în oncocercoza cu *O. volvulus* o manifestare cutanată foarte pruriginoasă constînd din papule, pustule și cruste, intensificate de gratajul bolnavului. Acest ansamblu lezional este cunoscut sub numele de „rîia filariană" („crau-crau"). Pielea este afectată de un proces de hiperkeratoză, parakeratoză și o degenerare a fibrelor elastice, prin care își pierde elasticitatea. În același timp, se infiltrează cu leucocite eozinofile, limfocite și histiocite. Fața este însă cruțată.

Dimpotrivă, în regiunile în care se găsește *O. coecutiens*, tocmai fața este atinsă de manifestările cutanate, care iau însă o altă înfățișare. Pielea devine roșie și dură, ca și cum ar fi afectată de erizipel, și această manifestare poartă chiar numele de „erizipela de la costa". Culoarea roșie se modifică, atunci cînd boala se cronicizează, devenind lividă, verzuie. Urechile capătă o creștere și o îngroșare particulare și caracteristice (elefantiazis auricular).

Leziuni oculare. Și în ceea ce privește modul în care e atacat ochiul cele două specii se deosebesc. Astfel, *O. volvulus* provoacă mai cu seamă leziuni ale polului posterior (papilită, corioretinită, atrofie coroidiană), în timp ce *O. coecutiens* produce mai ales leziuni ale polului anterior, și anume modificări de cornee, care sfîrșește prin a se scleroza și a se opacifia, luînd aspectul de sticlă mată. Se produce un exsudat fibrinos, între marginea liberă pupilară și cristalin, cu deformarea pupilei, care pînă la urmă este complet acoperită de o falsă membrană. Ca rezultat final, modificările produse în ochi de ambele specii duc la *cecitate*.

Tulburări limfatice. La *O. coecutiens* acestea se mărginesc numai la elefantiazisul auricular (fig. *14.37.*). La *O. volvulus*, tulburările limfatice sînt mult mai însemnate, și anume numeroase adenite, în general nedureroase, dar din cînd în cînd ganglionii limfatici se inflamează, ca urmare a morții unora dintre viermi și răspîndirii de endotoxine. În mod mai deosebit, se hipertrofiază ganglionii inghino-crurali și masa ganglionară hipertrofiată nu mai poate fi menținută pe loc de pielea, care și-a pierdut elasticitatea. Ea alunecă în jos, formînd un pseudoadenolimfocel. De asemenea, *O. volvulus* poate produce elefantiazis scrotal (fig. *14.38.*).

Tratament. *Dietilcarbamazina* (Notezine, Hetrazan, Loxuran) dă rezultate bune împotriva microfilariilor, în doză de 3 × 2 mg/kilocorp/ /zi, într-un ciclu de 21 de zile. Nu are însă eficacitate împotriva viermilor adulți. Împotriva acestora se poate utiliza *suramina* (Antrypol, Maranyl), de preferință în injecții intravenoase lente, în dozele arătate la tripanosomiaza africană (vezi *14.4.1.*). Eficacitatea suraminei se limitează numai la *O. volvulus*, ceea ce implică o nouă deosebire între cele 2 specii. Pentru ambele specii, rezultate eficiente ar putea da *trimelarsanul* (Mel W, Melarsonyl), dar acest medicament arsenical poate produce (în condiții imprevizibile) o encefalită cu deznodămînt fatal. Din această cauză, este evitat în tratamentul oncocercozei.

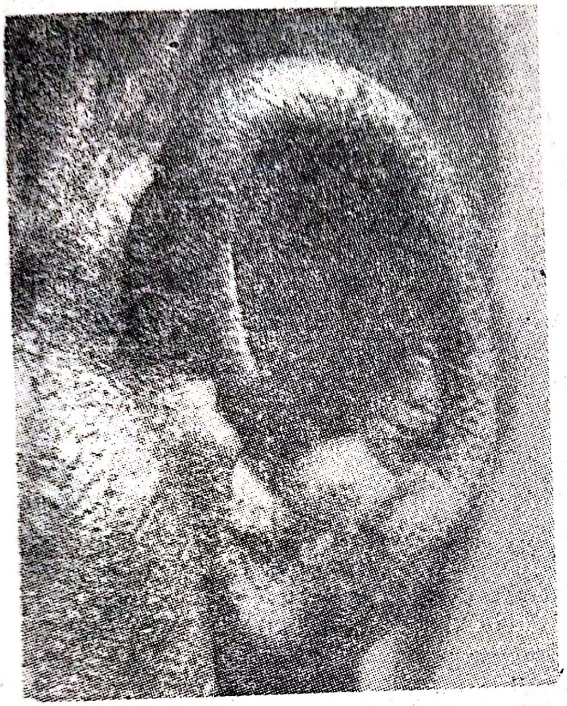


Fig. 14.37. — *Elefantiazis auricular* (după I. Ochoterena, în É. Brumpt).

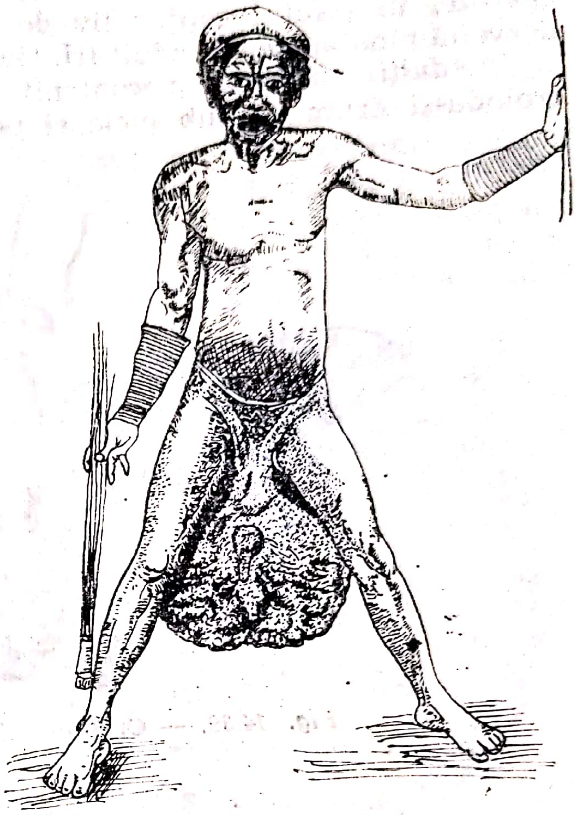


Fig. 14.38. — *Elefantiazis al scrotului, în oncocercoză* (după Zerbini, în É. Brumpt).

14.9.3. LOAZA

Loaza este provocată de filaria *Loa loa*. Este o filarioză exclusiv africană, răspîndită mai ales în țările de pe coasta apuseană a Africii, dar și în Zair, Gabon și Republica Centrafricană.

Morfobiologie. *Masculul* măsoară 30—35 mm pe 350—400 µm, iar *femela* 50—60 mm pe 450—500 µm. Cuticula este presărată cu îngroșări hemisferice caracteristice. *Microfilariile* sînt învelite într-o teacă, măsurînd 250—300 µm pe 6—8 µm. Ele au o periodicitate diurnă.

Evoluția parazitului se face printr-o insectă hematofagă din familia *Tabanidae* și genul *Chrysops*, cel mai adesea *Chrysops silaceus* (fig. *14.39.*) și *Chrysops dimidiatus*. Aceste insecte atacă și se hrănesc cu sînge ziua. Microfilariile introduse odată cu sîngele în tubul digestiv al insectei migrează în țesutul adipos periintestinal, unde după mai multe năpîrliri devin larve infestante. Ele se îngrămădesc în teaca trompei insectei, de unde se eliberează și ajung pe pielea noii gazde. De aici, pătrund activ în corpul acesteia.

Microfilariile se stabilesc în țesutul celular subcutanat, pe aponevroze, în țesutul conjunctiv de la suprafața unor viscere, unde se dezvoltă pînă la stadiul adult (H. Galliard).

Adulții migrează necontenit prin organismul gazdei, de obicei croindu-și drum pe sub piele și pe sub mucoase, fără a produce nici

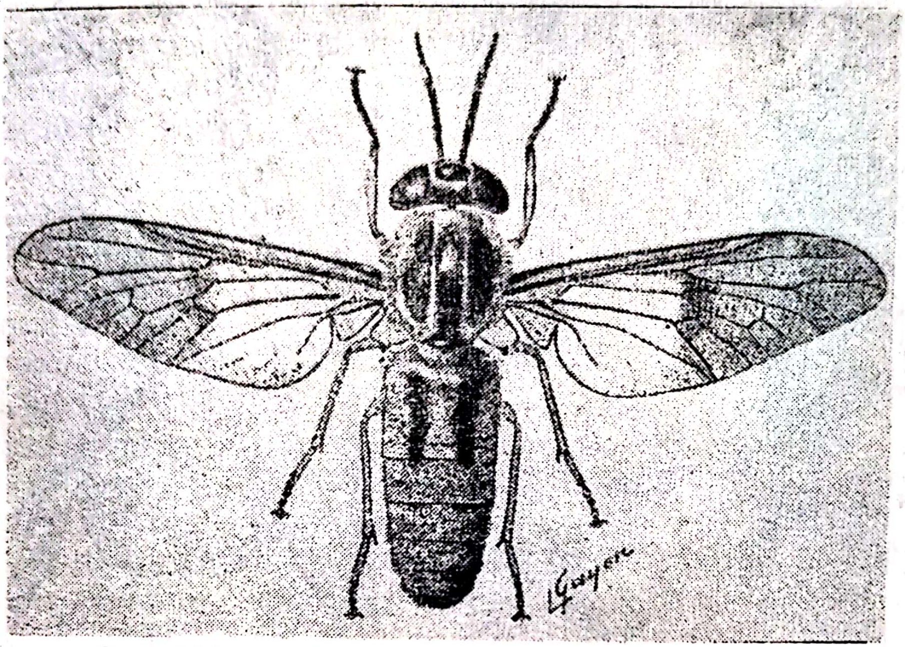


Fig. 14.39. — *Crysops silaceus* (în É. Brumpt).

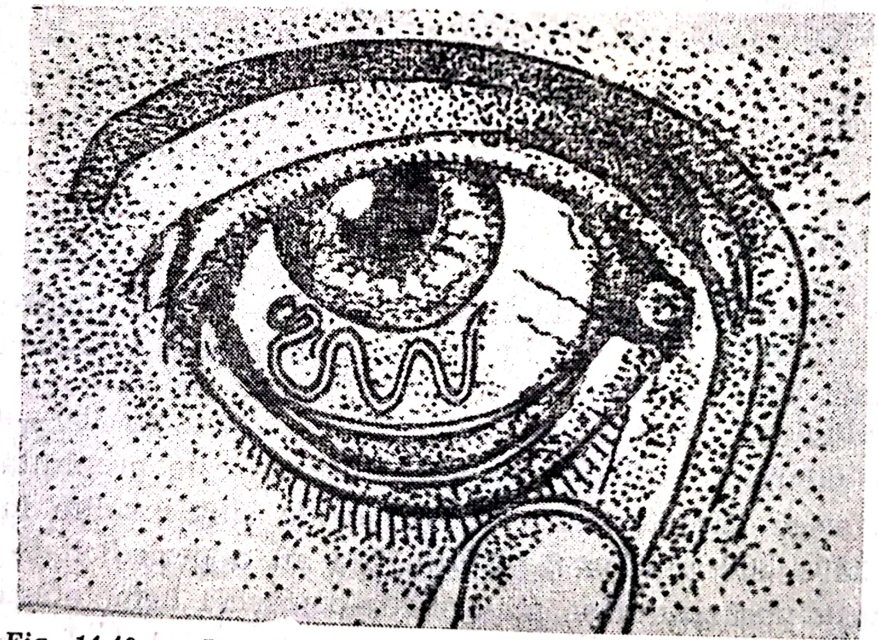


Fig. 14.40. — *Loa loa.* Vierme adult circulînd sub conjunctivă (după Fulleborn, în É. Brumpt).

un fel de leziuni organice. É. Brumpt a găsit acest parazit în pericard. În migrațiile lor, adulții manifestă o deosebită preferință pentru ochi și, nu rareori, își dezvăluie existența prin apariția lor sub mucoasa palpebrală sau sub conjunctiva bulbară (fig. *14.40.*).

Tablou clinic. Prezența lor în preajma ochilor se traduce clinic prin *fotofobie*, *lăcrimare*, *tumefierea pleoapelor*, *migrenă*. Loaza se manifestă și prin creșterea *eozinofiliei* sanguine (în raport cu numărul paraziților), putînd ajunge la 30—50%.

Caracterul clinic cel mai important al loazei este apariția bruscă a unor *edeme cutanate circumscrise,* cu diametrul de 1—2 cm la 5—6 cm. Edemul este dur, nu lasă godeu la presiunea digitală și durează de la cîteva ore la cîteva zile, retrăgîndu-se cu încetul, dar putînd recidiva după un timp oarecare în același loc sau în alte locuri apropiate. Aceste edeme, cunoscute sub numele de „edeme de Calabar", nu sînt dureroase, dar pot fi foarte pruriginoase, fiind considerate a avea o origine alergică. Este posibil ca în preajma locului unde apar să se găsească o femelă adultă, care depune un lot de microfilarii, și — cu această ocazie — se răspîndește o cantitate mai mare de toxine. Asemenea edeme circumscrise și trecătoare pot apărea și în regiuni mai profunde, cum este fundul gîtului, unde provoacă disfagie și chiar asfixie.

Microfilariile au fost evidențiate, în mai multe cazuri, și în L.C.R., ceea ce denotă că ele pot infesta *sistemul nervos central,* explicînd astfel unele afecțiuni neurologice (meningită, encefalită, tulburări nervoase focale) care au fost semnalate în cursul loazei de unii autori. După L. și V. Brumpt, în toxina acestui parazit ar exista o componentă neurotropă, care este cu atît mai de temut, cu cît prin reacția organismului parazitat sau prin medicamente eficiente unii viermi sînt omorîți și eliberează o cantitate mai mare de toxine. Aceiași autori citează această filarie în etiologia posibilă a endocarditei fibroplastice Loeffler, ceea ce umbrește și mai mult benignitatea atribuită de unii autori acestei parazitoze.

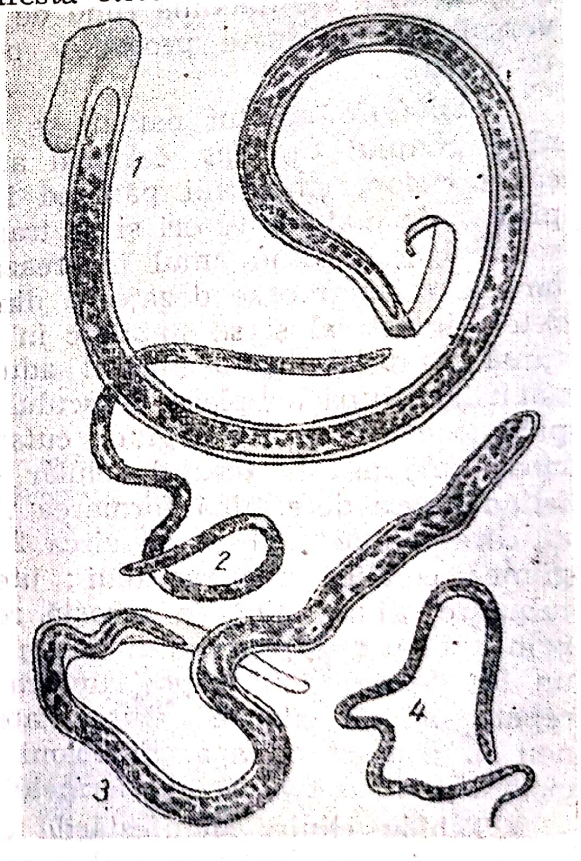


Fig. 14.41. — Microfilarii în sînge: 1 — Wuchereria bancrofti; 2 — Dipetalonema perstans; 3 — Loa loa; 4 — Filaria ozzardi (după P. Manson, în Joyeux și Sicé).

Tratament. *Dietilcarbamazina* (Notezine, Loxuran) dă rezultate foarte bune, în doze de 3 × 2 mg/kilocorp/zi, în cicluri de 28 de zile. Sînt omorîte microfilariile, cît și viermii adulți (Coudert). În caz de eșec, tratamentul se reia după 3 luni. Este necesară o prudență specială în executarea tratamentului, din cauza endotoxinelor viermilor omorîți. Din această cauză, tratamentul trebuie început cu doze mai mici, care sînt crescute progresiv. Schneider J. propune adăugarea prednisonului în primele zile de tratament. Mai precauți, pentru evitarea neurotoxinelor parazitare, L. și V. Brumpt, recomandă numărarea în prealabil a microfilariilor pe mm^3 de sînge. Astfel, pînă la 25/mm^3, tratamentul poate fi bine tolerat ; între 25 și 50/mm³, este necesară adăugarea de corticoizi ; peste 50/mm³, tratamentul nu trebuie început decît după o prealabilă exsanguinotransfuzie.

14.9.4. DRACUNCULOZA

Dracunculoza este provocată de *Dracunculus medinensis* (filaria de Medina, viermele de Guinea), din genul *Dracunculus*, familia *Philometridae*. Se deosebește foarte mult ca organizație, mod de viață și de evoluție de speciile din familia *Filariidae*.

Răspîndire : Orientul Apropiat, India, multe țări din Africa.

Morfobiologie. *Masculul* măsoară 3—4 cm pe 400 µm. *Femela* poate ajunge la lungimea de 1 metru, pe o grosime de aproape 2 mm. Cuticula lor este netedă. *Embrionii* măsoară 500—750 µm, sînt aplatizați, lățimea lor maximă fiind de 15—25 µm. Au cuticula striată transversal, atenuîndu-se progresiv posterior și terminîndu-se sub forma unei cozi.

Evoluția acestui parazit se face printr-un crustaceu mic, aparținînd genului *Cyclops*, cel mai adesea *Cyclops coronatus*. Ingerați de către ciclop, embrionii pătrund în cavitatea generală a acestuia, năpîrlesc de mai multe ori și se transformă în larve infestante, care măsoară 1 mm. Cînd omul ingerează odată cu apa și ciclopi parazitați, larvele infestante se degajează din corpul crustaceului, traversează peretele intestinal și se stabilesc în spațiul retroperitoneal, unde își continuă evoluția pînă la stadiul adult, la care ajung după mai multe năpîrliri. După acuplare, masculul moare, iar femela începe o migrare prin țesuturi, spre o regiune cutanată, de cele mai multe ori spre picioare. Ajunsă în țesutul celular subcutanat, femela secretă un lichid iritant, care determină formarea unei pustule și apoi a unei ulcerații, al cărei diametru este de circa 2 cm. În fundul ulcerației, apare regiunea cefalică a parazitului ; uterele pline de embrioni, închise și tubulare, ajung pînă în această regiune. Cînd omul trece cu piciorul prin apă, o ansă a tubului uterin herniază, se sparge și lasă să curgă un lot de embrioni. Apoi ruptura se închide, dar același fenomen se repetă ori de cîte ori extremitatea anterioară a viermelui vine din nou în contact cu apa. Embrionii ajunși în apă sînt ingerați de alți ciclopi și ciclul evolutiv al viermelui se repetă.

Tablou clinic. Manifestările clinice mai serioase încep odată cu migrația femelei pline de embrioni spre piele. Se produc *fenomene toxicoalergice*, constînd din prurit generalizat, raș cutanat, dispnee astmatiformă, curbatură și febră. Eozinofilia sanguină este foarte ridicată, putînd ajunge la 60%. Aceste manifestări scad în intensitate, pe măsură ce femela își elimină rînd pe rînd, prin deschideri uterine succesive, toată cantitatea de embrioni. Cînd uterul s-a golit, femela se elimină spontan. Eliminarea ei poate fi ajutată și de tracțiunile manuale ale bolnavului.

Complicații. Femela se poate rătăci și migra spre alte organe (pericard, sac herniar, scrot, spațiul ocular subconjunctival și altele). În asemenea complicații, este necesară o intervenție chirurgicală. Cînd în migrația ei femela se apropie de unele articulații, se poate produce o sinovită aseptică sau supurată, urmată de anchiloze și deformări consecutive. Între complicațiile septice, se citează ca cele mai grave :

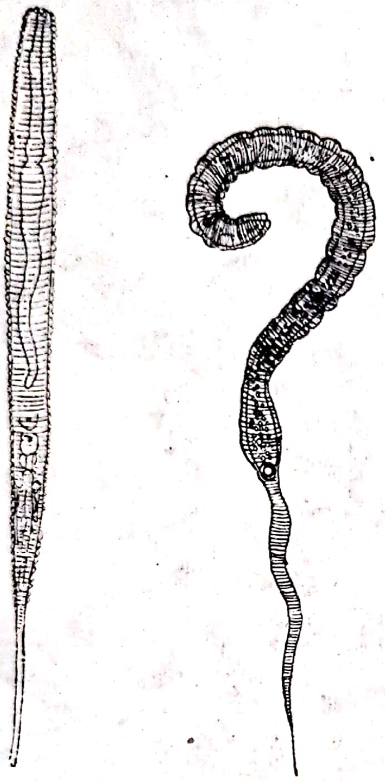


Fig. 14.42. — Embrioni de *Dracunculus medinensis* (în dreapta, după Bastion ; în stînga, după Cobbold) (după R. Blanchard).

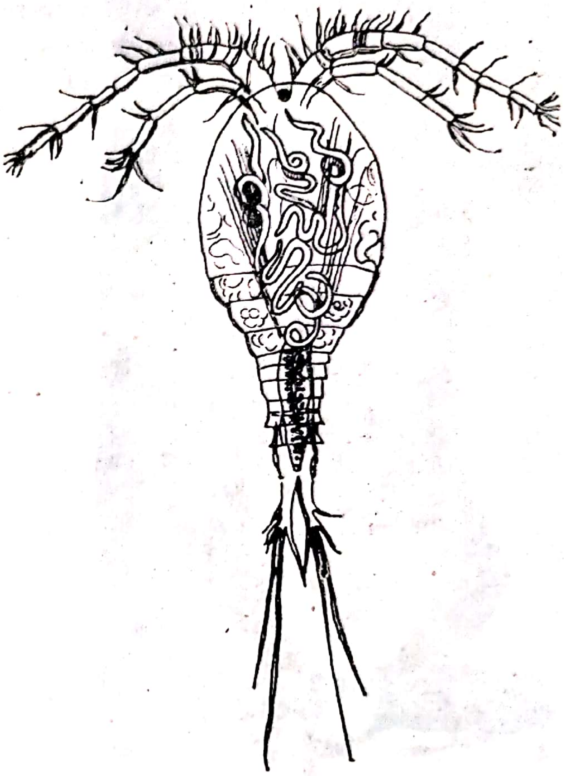


Fig. 14.43. — Embrion de *Dracunculus medinensis,* în cavitatea generală a unui ciclop (după Fedșenko, în R. Blanchard).

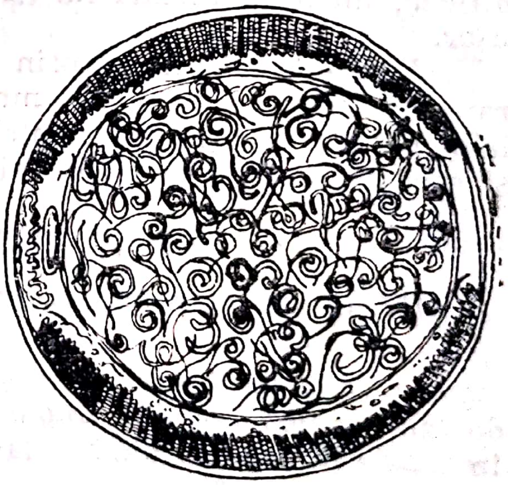


Fig. 14.44. — *Dracunculus medinensis.* Secțiune transversală printr-o femelă, la 5 cm de extremitatea anterioară. Uterul este plin de embrioni. În dreapta, secțiune prin tubul digestiv și ovar (după R. Blanchard).

flegmonul scrotal și ulcerul fagedenic la orificiul de ieșire al parazitului. S-au citat și cazuri de infecție tetanică.

Tratament. *Dietilcarbamazina* nu acționează decît asupra formelor tinere.

Niridazolul (Ambilhar), în doză de 25 mg/kilocorp/zi, întru-un ciclu de 10 zile, dă vindecări în 90% din cazuri. Femela omorîtă cu acest medicament poate fi extrasă foarte ușor.

Thiabendazolul (Mintezol) permite un tratament de numai 2 zile, cu doza de 50 mg/kilocorp/zi, atunci cînd viermii sînt puțin numeroși, și cu doza de 75—100 mg/kilocorp într-o singură zi, cînd viermii sînt foarte numeroși. Extragerea viermelui omorît de thiabendazol este mai dificilă, întrucît cuticula lui își pierde rezistența și se poate rupe foarte ușor.

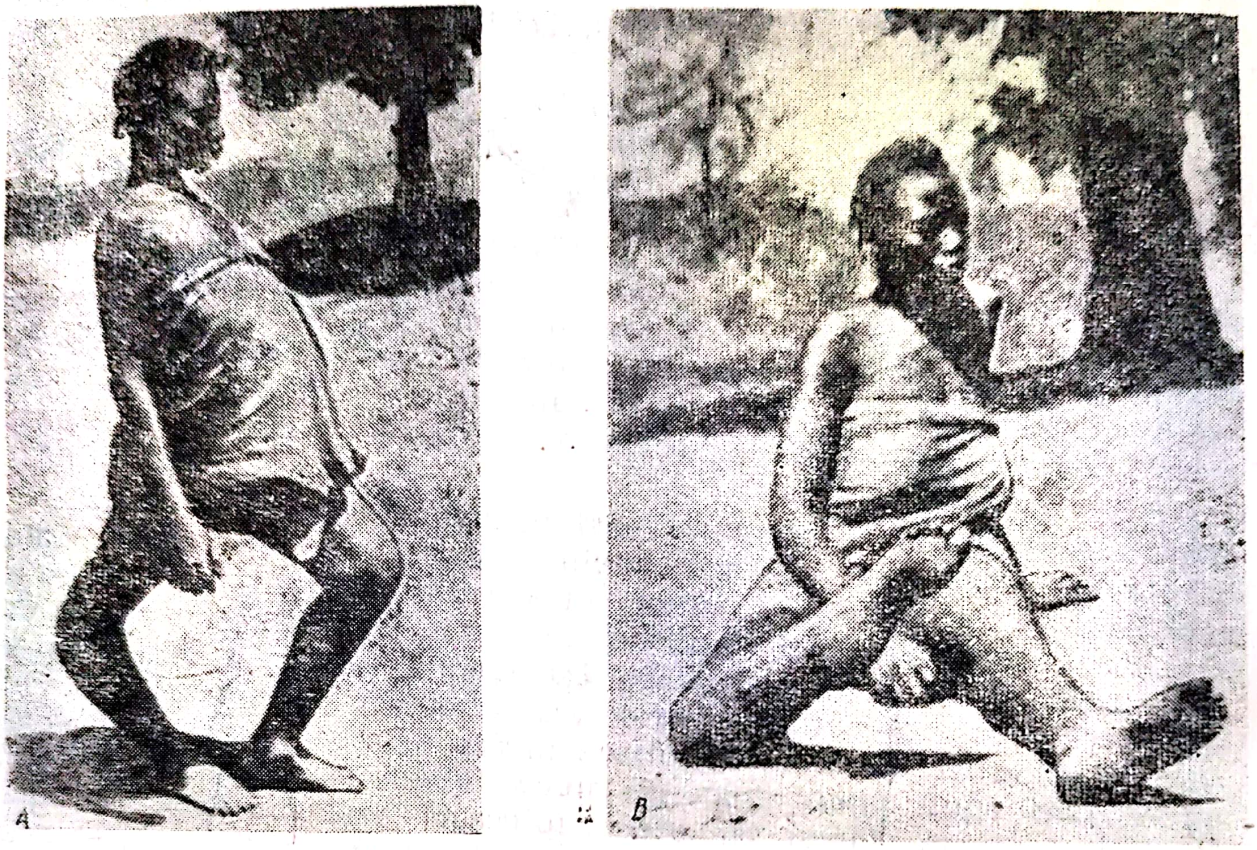


Fig. 14.45. — Dracunculoză. Sechele deformante. Artrită a genunchiului. Atitudine vicioasă, în poziție verticală *(A)* și în poziție șezîndă *(B)* (în Jojeux și Sicé).

Extracția viermelui prin tracțiune manuală se face prin înfășurarea lui pe o baghetă de lemn, care (dacă viermele nu a fost în prealabil omorît prin medicamente) trebuie făcută lent, cu mare prudență și răbdare, în curs de cîteva zile, pentru a se evita ruperea parazitului.

14.10. ANGIOSTRONGILOZA

(Meningoencefalita eozinofilică)

Această boală se întîlnește în Extremul Orient și este provocată de larvele nematodului *Angiostrongylus cantonensis*, care parazitează în vasele pulmonare ale șobolanilor (*Rattus rattus*, *R. norvegicus*, *R. alexandrinus*.

Ciclul evolutiv. Viermii adulți își depun *ouăle* în vasele pulmonare. Din ouă ies tot acolo *larve* de gradul I (L_1), care urcă pînă în faringe, de unde pătrund în canalul alimentar și se elimină în mediul extern, odată cu materiile fecale ale șobolanului. Aceste larve își continuă evoluția printr-o *gazdă intermediară*, care este un melc terestru sau acvatic sau o limacee. La aceste gazde, în urma a două năpîrliri, larvele L_1 se transformă în larve L_2 și L_3, care sînt larve infestante.

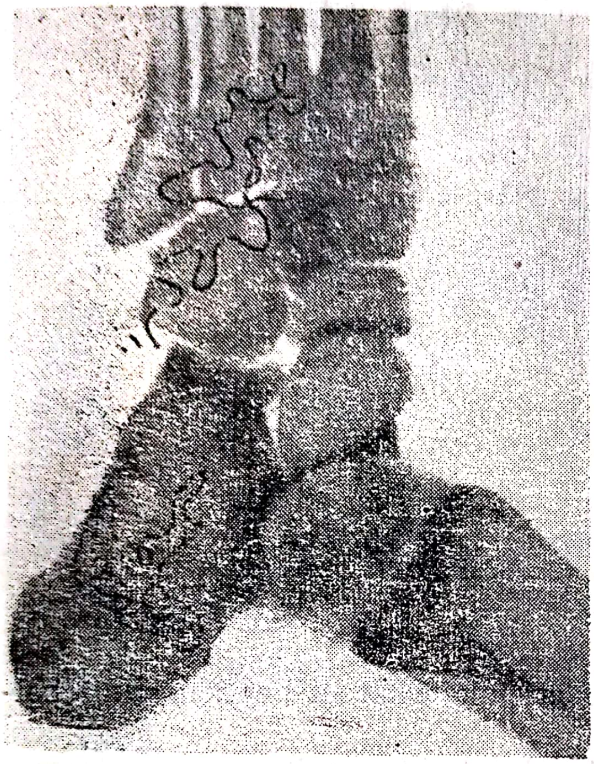


Fig. 14.46. — *Dracunculus medinensis.* Exemplar calcificat (radiografie) (după Botreau-Roussel, în H. Calliard).

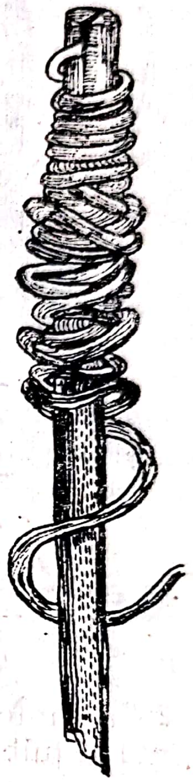


Fig. 14.47. — Extragerea manuală tradițională a viermelui prin înfășurare pe o baghetă de lemn (după Fedșenko, în R. Blanchard).

Dacă gazdele parazitate cu larve L_3 sînt ingerate de unii crabi tereștri sau de crevete, larvele L_3 nu sînt digerate, ci se depun în țesuturile acestora, care devin pentru ele *gazde intercalare* sau *paratenice*.

Atunci cînd *șobolanii* ingeră una din aceste gazde (gazde intermediare de primul ordin sau gazde paratenice), larvele L_3 pătrund în vasele care irigă sistemul nervos central (creier sau meninge) și suferă acolo alte 2 năpîrliri, devenind larve L_4 și L_5. Larvele L_5, tot pe cale circulatorie, ajung în ficat și de aci — prin vena cavă — în inima dreaptă și în vasele pulmonare, unde se stabilesc și devin *viermi adulți*. Cu aceasta, ciclul evolutiv al parazitului se încheie.

Omul poate intra în acest ciclu evolutiv, mai ales prin consumarea uneia din gazdele paratenice. Larvele L_3 pătrund, și la om, în *vasele sistemului nervos central,* unde se transformă în larvele L_4 și L_5. La om, ele nu pot evolua mai departe, ci mor la acest nivel, provocîndu-i *meningoencefalita eozinofilică.* Viermii morți produc în jurul lor reacții granulomatoase cu limfocite, eozinofile și macrofage.

Tablou clinic. Bolnavul manifestă greață, vărsături, *cefalee* cu predominanță occipitală, parestezii în membre. Temperatura poate ajunge la 39°. Este prezent *sindromul meningian* (redoare de ceafă, Kernig pozitiv). Se constată o creștere însemnată a tensiunii L.C.R. cu albuminorahia și glicorahia mult crescute, *pleiocitoză cu 70% eozinofile* și 25% limfocite, numeroase cristale Charcot-Leyden. Unii bolnavi prezintă și tulburări psihice.

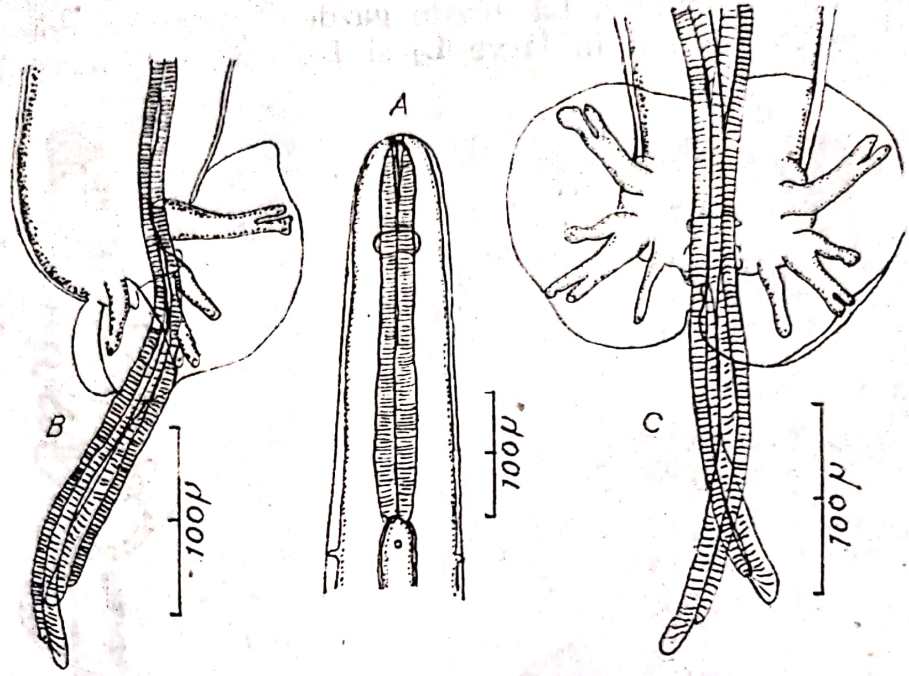


Fig. 14.48. — Angiostrongylus cantonensis.
A — extremitatea anterioară a masculului ; B — bursa caudală, lateral ; C — bursa caudală, ventral (după Lè-Van-Hoa, Ho-Van-Tri, Huynh-Ngoc-Phong).

Tratament. Se face cu *thiabendazol* (Mintezol). Se pune totuși întrebarea, dacă este necesar să se intervină cu medicamente parazitícide, într-o boală în care vindecarea se produce spontan, prin moartea naturală a paraziților și cu atît mai mult cu cît omorîrea brutală a viermilor prin chimioterapie este urmată de producerea unei cantități mai mari de endotoxine. Wilcocks și Manson-Bahr citează pe Cuckler și colab., care au obținut ameliorarea manifestărilor patologice prin administrarea de prednison, în doză de 30 mg/zi.

14.11. ANCYLOSTOMIDOZA

Ancylostomidoza este o boală, care poate fi produsă de 2 viermi nemathelminți, aparținînd la 2 genuri deosebite : genul *Ancylostoma*, cu specia *A. duodenale*, și genul *Necator*, cu specia *N. americanus*. Ambele genuri fac parte din familia *Ancylostomidae*. Biologia și acțiunea patogenă a ambelor specii sînt identice. De aceea vor fi prezentate împreună, iar boala pe care o dau este denumită *ancylostomidoză*.

Morfobiologie. La *Ancylostoma duodenale*, masculul măsoară 8—11 mm, pe o grosime de 0,4 mm ; femela măsoară 10—13 mm, pe o grosime de 0,6 mm. Ambele sexe prezintă anterior o capsulă bucală ; posterior, masculul prezintă o pungă copulatoare, menţinută deschisă de nişte coaste dispuse caracteristic. Femela prezintă un spin terminal. Vulva ei este situată în 1/2 posterioară a corpului. Ouăle măsoară 60 pe 40 µm, au coaja subţire şi un început de diviziune, cu 2—6 blastomere.

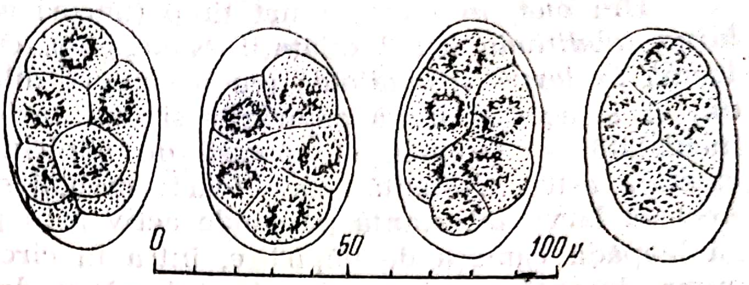


Fig. 14.50. — Ouă de *Ancylostoma duodenale* (după É. Brumpt)

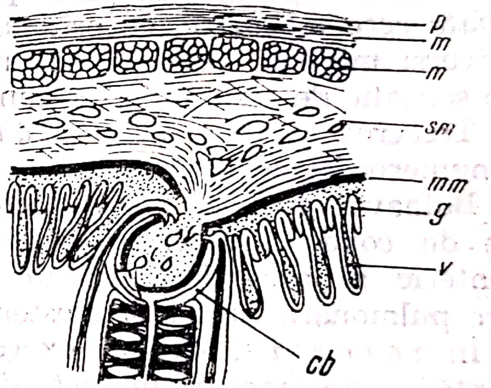


Fig. 14.51. — *Ancylostoma duodenale.* Modul de fixare pe mucoasă intestinală (o porţiune din mucoasă intră în interiorul capsulei) :
p — peritoneu ; *m* — musculoasă ; *sm* — submucoasă ; *mm* — musculoasa mucoasei ; *g* — glanda Lieberkühn ; *v* — vilozitate ; *cb* — capsula bucală a parazitului (după Guiart).

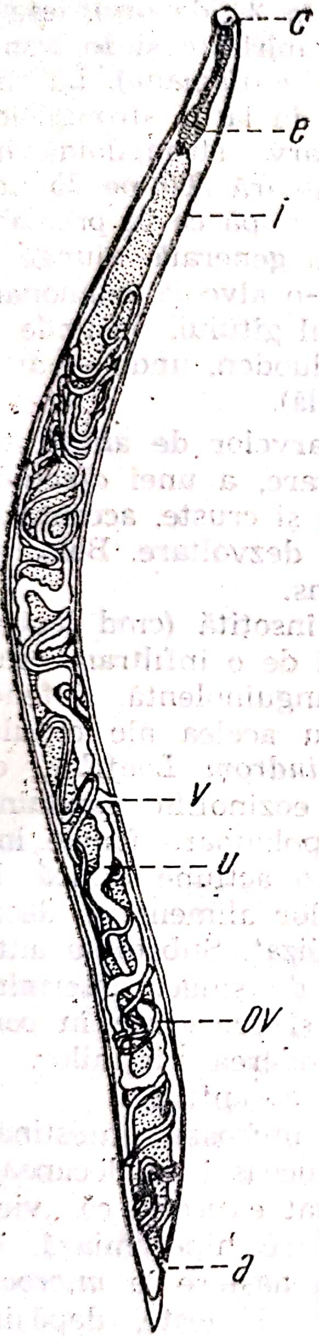


Fig. 14.49. — *Ancylostoma duodenale,* femela : *c* — capsula bucală, *e* — esofag ; *i* — intestin ; *v* — orificiu vulvar ; *u* — uter ; *ov* — ovar ; *a* — orificiu anal (după Guiart).

La *Necator americanus,* masculul măsoară 7—9 mm, pe o grosime de 0,3 mm ; femela măsoară 9—11 mm, pe o grosime de 0,4 mm.

Femela nu posedă pintenul terminal, iar vulva ei este situată în 1/2 anterioară a corpului. Ouăle sînt ceva mai alungite. Măsoară 70 pe 40 μm și la fel prezintă un început de diviziune.

Din *ouă,* în foarte scurt timp (uneori chiar în 24 de ore), iese o *larvă rabditoidă* (cu 2 dilatații esofagiene), care năpîrlește și se transformă în *larvă strongiloidă* (cu o singură dilatație esofagiană). La rîndul ei, și această larvă năpîrlește și se transformă în larvă strongiloidă închistată, în propria ei cămașă de năpîrlire. Larva strongiloidă închistată este infestantă ; este foarte mobilă și măsoară 500 pe 25 μm. Această larvă infestantă pătrunde activ prin piele, după ce în prealabil își leapădă cămașa de năpîrlire, intră în circulația generală, ajunge în inima dreaptă și de aici în plămîni, pătrunde într-o alveolă pulmonară și urcînd prin arborele respirator ajunge în fundul gîtului, de unde se introduce în canalul alimentar și se stabilește în duoden, unde — după 2 năpîrliri — devine vierme adult (mascul sau femelă).

Tablou clinic. Introducerea prin *piele* a larvelor de ancylostomide duce la apariția, în jurul punctelor de intrare, a unei *afecțiuni cutanate eczematiforme,* cu eritem, papule, pustule și cruste, accentuată de diverși microbi, care găsesc un loc propice de dezvoltare. Bolnavul are o senzație de arsură, de tensiune, cu prurit intens.

Trecerea larvelor prin *plămîni* poate fi însoțită (cînd larvele sînt numeroase) de revărsări de sînge în alveole și de o infiltrare celulară. Bolnavul are *tuse cu expectorație,* uneori sanguinolentă, și fenomene de *condensare pulmonară,* asemănătoare cu acelea ale ciclului perienteric al ascaridului. Poate să apară un *sindrom Loeffler,* cu umbre pulmonare fugace și creșterea importantă a eozinofiliei sanguine.

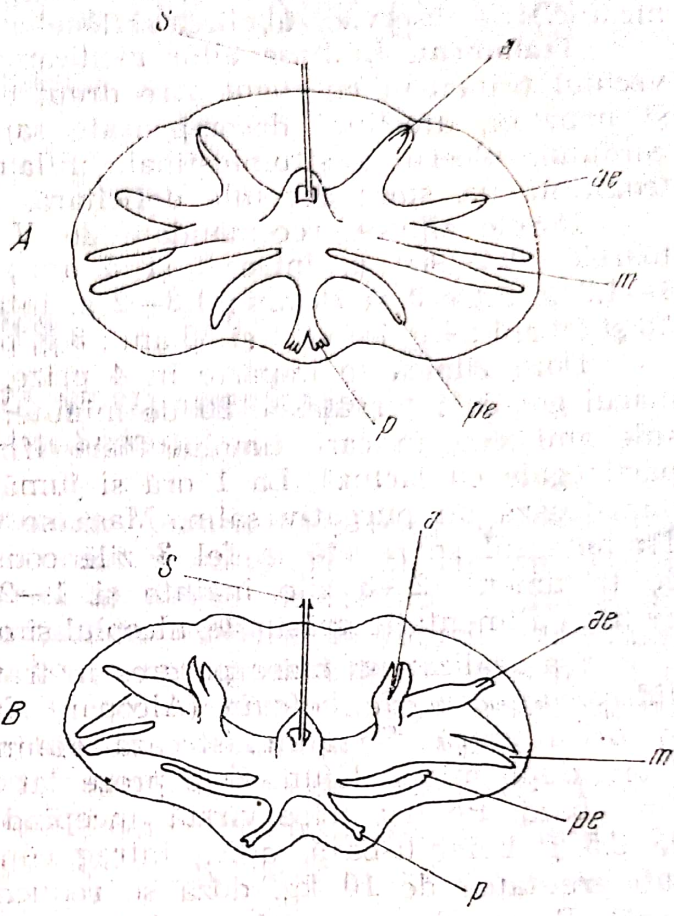
În *intestin,* viermii exercită o acțiune spoliatoare foarte importantă, o acțiune traumatică și bacteriferă și o acțiune toxică. Ei sug o cantitate de sînge mai mare decît nevoile lor alimentare, deoarece scot prin orificiul anal sînge roșu, încă neutilizat. Substanța anticoagulantă, pe care o secretă în timpul sugerii de sînge, determină închiderea tardivă a rănii provocată în mucoasă și scurgerea în continuare a sîngelui, încă mult timp după desprinderea viermilor. În aceste condiții, *anemia* produsă este deosebit de accentuată.

Prin acțiunea traumatică, exercitată asupra mucoasei intestinale de piesele capsulei bucale, pătura epitelială a mucoasei se decapează și mucoasa se acoperă cu mici *ulcerații.* S-a utilizat expresia că „viermii pasc mucoasa intestinală". Întreaga mucoasă se hiperemiază, iar prin micile ulcerații pătrund microbi, care pot da naștere la *microabcese.* În infecțiile masive, habitatul viermilor se lărgește, depășind duodenul și întinzîndu-se pe întreg jejunul și chiar și pe o bună parte a ileonului. Duodenul, jejunul și ileonul devin iritabile, din cauza afectării plexurilor nervoase din pereții lor.

Bolnavul manifestă *tulburări digestive :* diaree, greață, vărsături, flatulență și meteorism. Uneori, prezintă anorexie, iar alteori bulimie. Fenomenul cel mai caracteristic este *epigastralgia,* care poate egala în acuitate pe aceea a ulcerului gastroduodenal și pe care bolnavii încearcă să o calmeze prin ingerare de alimente sau chiar de substanțe inerte. De aici, tendința spre geofagie, pe care o manifestă persoanele mai înapoiate.

Acțiunea toxică. În exotoxinele ancylostomidelor există și o componentă hemotoxică, prin care anemia rezultată din acțiunea spoliatoare se intensifică. Există, de asemenea, o componentă neurotoxică, prin care bolnavul devine apatic, somnoros, amnezic, hipocondric. Copiii, care suferă de ancylostomidoză, se dezvoltă mintal cu 30—35% mai puțin decît cei sănătoși (E. N. Pavlovski). Între perversiunile psi-

Fig. 14.52. — Punga copulatoare: *A* — la *Ancylostoma duodenale* (după Railliet, în E. Brumpt); *B* — la *Necator americanus* (după Stiles). Se remarcă dispoziția deosebită a coastelor. *S* — spiculi; *a* — coastă anterioară; *ae* — coastă anteroexternă; *m* — coaste mediane; *pe* — coastă postero-externă; *p* — coastă posterioară.



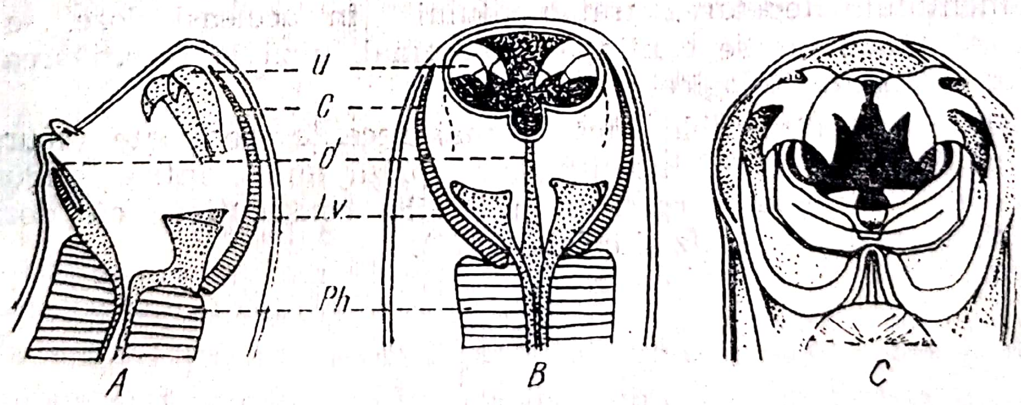


Fig. 14.53. — *Ancylostoma duodenale.* Capsula bucală (*A* și *B*): *a* — croșetele ventrale; *c* — scheletul capsulei; *d* — spinul dorsal faringian; *lv* — lame faringiene ventrale; *ph* — farinx (după E. Brumpt). *C* — deschiderea capsulei bucale văzută din față (după Looss).

hice poate apărea și geofagia. Ca tulburări nervoase, se citează : pierderea tonicității musculare, greutate la mers, parestezii (amorțeli, furnicături). Se observă și abolirea reflexelor patelare.

Tratament. În lipsa altor medicamente, se mai poate utiliza încă vechiul tratament cu *timol.* Are drept contraindicații : afecțiuni renale și hepatice, afecțiuni decompensate sau pe cale de decompensare a cordului, ulcerul gastrointestinal, inflamații acute ale mucoasei gastrointestinale, stare generală deficitară, vîrsta înaintată și graviditatea.

Dozele zilnice, recomandate de V. P. Podiapolskaia, sînt următoarele : 0,2—0,5 g, între 2 și 5 ani ; 0,6—0,8 g, între 6 și 8 ani ; 1—1,2 g, între 9 și 10 ani ; 1,3—2 g, între 11 și 15 ani ; 2,5—3 g, între 16 și 20 ani ; 4 g, între 21 și 50 ani ; 3 g, peste 50 ani.

Doza zilnică se împarte în 4 prize, care se administrează pe stomacul gol, la intervale de 20 de minute. Administrarea se face în capsule amilacee, în care timolul foarte fin pulverizat este amestecat în părți egale cu lactoză. La 1 oră și jumătate după ultima priză, se administrează un purgativ salin. Masa se dă la 2—3 ore după purgativ. Tratamentul se repetă la fel 3 zile consecutive. În tot cursul ciclului de tratament, 2—3 zile înainte și 1—2 zile după tratament, se vor evita în alimentație grăsimile, alcoolul și oțetul.

S-a realizat un mare progres în tratamentul ancylostomidozei prin *hidroxinaftoatul de befeniu* (Alcopar, Naftamon). Tratamentul se face în priză unică. Se administrează dimineața pe stomacul gol sau la 2 ore după micul dejun. Este prezentat în plicuri, conținînd 2,5 g befeniu-bază. Pentru orice vîrstă, începînd cu aceea de 2 ani, doza este de 2,5 g befeniu-bază, adică întreg conținutul plicului. Sub 2 ani și sub greutatea de 10 kg, doza se reduce la jumătate (1,25 g befeniu-bază). Bolnavul nu va mînca nimic, timp de 2 ore după administrarea medicamentului. Repetarea tratamentului, în aceleași doze, se face după o săptămînă și se continuă săptămînal, pînă la negativarea controalelor coproparazitologice.

Dintre medicamentele încă și mai recente, se poate recurge la *pamoatul de pyrantel* (Combantrin), în priză unică, într-o singură zi, cu doza de 20 mg/kilocorp, sau în 3 zile consecutive, cu doza de 10 mg/kilocorp (R. Desavitz și colab., 1970).

15. BOLI PRODUSE DE FUNGI EXOTICI

Prof. dr. doc. **VIRGIL NITZULESCU**

15.1. BLASTOMICOZA

15.1.1. BLASTOMICOZA NORD-AMERICANĂ

(Boala Gilchrist și Stokes)

Răspîndire. Deși este denumită „americană", boala se întîlnește și în multe țări din Africa (în nordul și sudul Africii), iar unii autori se întreabă dacă nu cumva Africa ar trebui considerată ca țara ei de origine, de unde a fost transportată în America, în timpul comerțului de sclavi. În America de Nord, boala este răspîndită mai ales în văile rîurilor Mississipi și Ohio. Foarte multe cazuri au fost semnalate și la Chicago. Unii autori o mai numesc „boala din Chicago".

Morfobiologie. *Blastomyces dermatitidis,* care provoacă această boala, este un *fung dimorf,* avînd o anumită înfățișare în leziunile pe care le provoacă și o alta în viața saprofită, pe care o duce în natură, pe sol.

În leziuni (fig. *15.1.*), se prezintă ca o *formațiune sferică,* cu un perete foarte gros, care îi dă aparența unui dublu contur. Măsoară 8—15 și uneori chiar 30 µm diametru. Protoplasma granulară are mai mulți nuclei. Se înmulțește prin înmugurire, mugurele fiind în general unic, cu baza foarte largă, avînd circa 5 µm în diametru. Celula-fiică se desprinde tîrziu, astfel încît în preparatele microscopice se observă adesea 2 elemente sferice alăturate, din care unul este puțin mai mare și are un perete mai gros, iar celălalt este puțin mai mic și cu un perete mai subțire.

În viața saprofită, același fung se dezvoltă sub *formă miceliană.* Filamentele sînt septate, multinucleate, ramificate și uneori coremiate. Ele produc conidii terminale sau laterale, atașate de filament printr-un mic peduncul. Sînt rotunde sau ușor ovalare, cu o suprafață netedă, măsurînd pînă la 10 µm în diametru. În culturi mai vechi, se produc și clamidospori, cu suprafața rugoasă, al căror diametru poate ajunge la 18 µm.

Blastomyces dermatitidis este un fung heterotalic. În urma încrucișării unui tal „plus" cu un tal „minus" se produc asce și ascospori, care măsoară 1,5—2 µm în diametru (McDonough și Lewis, 1968).

Dimorfismul fungului este în funcţie de temperatura ambiantă. La temperatura de 37°, el îmbracă forma blastosporată în ţesuturi şi în culturi. În culturi, coloniile sînt alb-gălbui, ceroase şi vermiculare. La temperatura de 25°, fungul îmbracă forma micoliană conidiosporată. Coloniile sînt brunatre, pufoase, au pliuri radiare şi inele concentrice caracteristice. Totuşi, identificarea fungului se face mai bine prin forma blastosporată. Din această cauză, culturile obţinute la 25° se reînsămînţează pe un alt mediu şi se incubează la 37°.

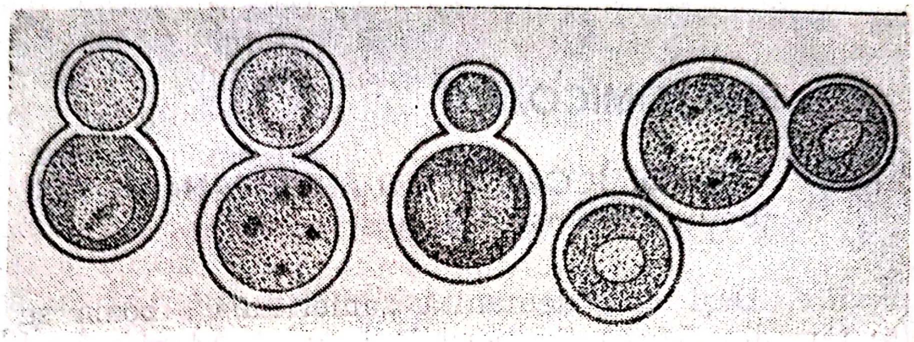


Fig. 15.1. — *Blastomyces dermatitidis* (**după Gilchrist, în E.** Brumpt).

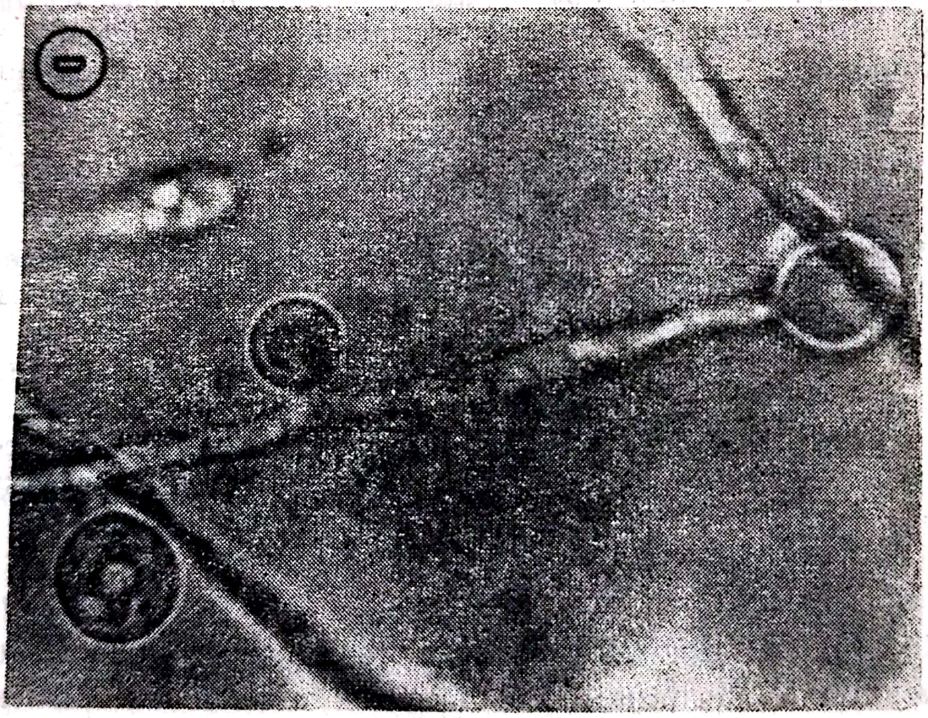


Fig. 15.2. — *Blastomyces dermatitidis.* Conidii în culturi (după C. W. Emmons şi colab.).

Blastomyces dermatitidis poate pătrunde în corpul uman pe 2 căi : cutanată şi aeriană (respiratorie). Pe *cale cutanată* poate fi introdus în piele sau subcutanat, printr-un obiect ascuţit, pe care se pot găsi sporii ; de asemenea, prin pămînt sau alt substrat, pe care fungul se dezvoltă saprofitic, cînd acestea vin în contact cu o rană deschisă. Pe *cale respiratorie*, conidiile ajung în plămîni odată cu praful răspîndit în aer într-o regiune, în care boala este endemică.

Tablou clinic. Pătrunderea fungului *pe cale cutanată* determină producerea de *ulcerații cutanate primare*. Leziunea începe ca un nodul, care se transformă într-o papulă. Aceasta se pustulizează și se deschide, lăsînd loc unei ulcerații, pe fundul căreia se găsește un conținut vîscos. Ea se acoperă cu o crustă circulară sau serpiginoasă, ale cărei margini verucoase sînt ridicate de nivel cu 2—3 mm. Ele sînt înțesate cu numeroase microabcese supurate, care conțin paraziți liberi sau înglobați în celule gigante și macrofage. Ca răspuns la acțiunea inflamatorie cronică, exercitată de fungi, se produce o hiperplaziere considerabilă a epidermului, care dă impresia unui epiteliom. În această masă epidermică hiperplaziată, se produc numeroase microabcese, în care predomină polinuclearele neutrofile, dar, (situate mai periferic) și fibroblaste și celule gigante de corp străin. Toate aceste celule înconjură fungii, din care unii sînt liberi în sînul puroiului, iar alții înglobați în celule macrofage și gigante. Asemenea microabcese se găsesc și în dermul învecinat.

Dacă ulcerațiile cutanate primare se întind cu ușurință în suprafață, ele nu trec în profunzime și nu pot da naștere la complicații viscerale.

Fungii pătrunși în plămîni *pe cale respiratorie* produc în jurul lor *reacții tisulare granulomatoase*. Granuloamele învecinate pot conflua și forma noduli mai mari sau mai mici. Uneori, se produc fenomene de bronhopneumonie. Ganglionii hilari pot fi invadați. Bolnavul are febră, transpirații nocturne, dispnee, tuse cu expectorație hemoptoică.

Mulți fungi pot trece *pe cale circulatorie* din plămîni în cele mai diferite organe, în care produc leziuni distructive. Pot fi atacate oasele, cu producere de *periostite* și *osteite*. Distrugerea parțială a unor vertebre poate determina leziuni medulare, cu consecințe neurologice. Simptomatologia tuturor acestor leziuni secundare este în funcție de organele care sînt atacate și de gradul în care sînt atacate. Cu o mare frecvență se produce *afectarea prostatei* și una din metodele de a pune parazitul în evidență este de a-l căuta în centrifugatul de urină obținut după masajul prostatei. Tubul digestiv este mult mai rareori atacat de acest fung.

În blastomicoza nord-americană, se pot produce și *ulcerații cutanate secundare*. Ele se deosebesc de cele primare, prin aceea că se produc pe cale hematogenă și nu afectează sistemul limfatic, și prin faptul că se produc de obicei în regiuni acoperite.

Pe cît de favorabil este *prognosticul* blastomicozei nord-americane cutanate primare, pe atît de defavorabil este cel al bolii generalizate, căpătată pe cale respiratorie, care poate duce la exitus în 1—2 ani.

Această boală afectează într-o proporție mult mai mare (de 10—15 la 1) persoanele de sex masculin. În parte, această susceptibilitate mai mare a bărbaților ține și de faptul că ei, în cursul muncilor agricole, au mult mai multe ocazii de a se infesta de pe un sol poluat, dar dis-

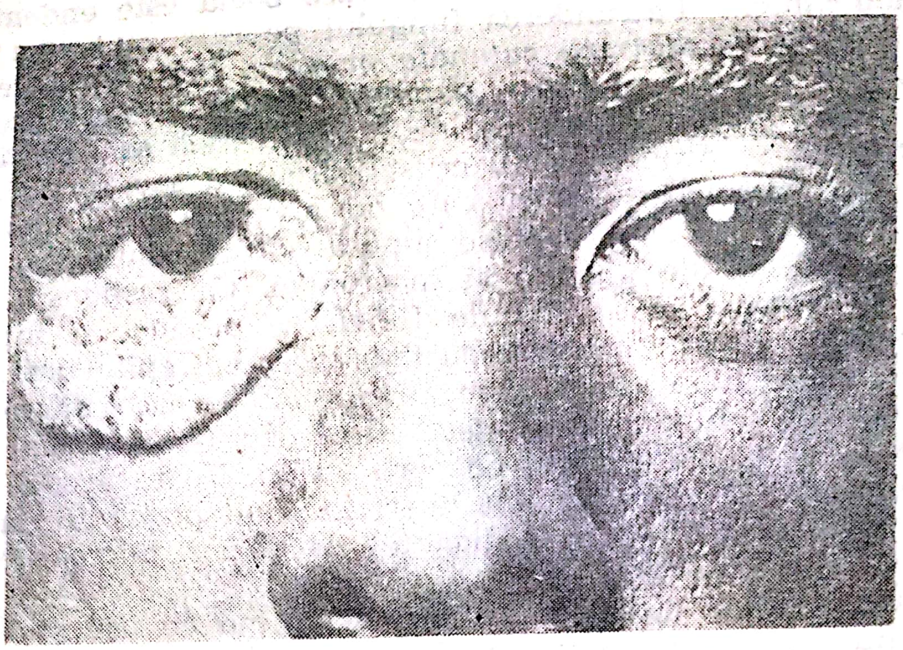


Fig. 15.3. — Blastomicoză nord-americană. Leziune palpebrală primară (după N. F. Conant și colab.).

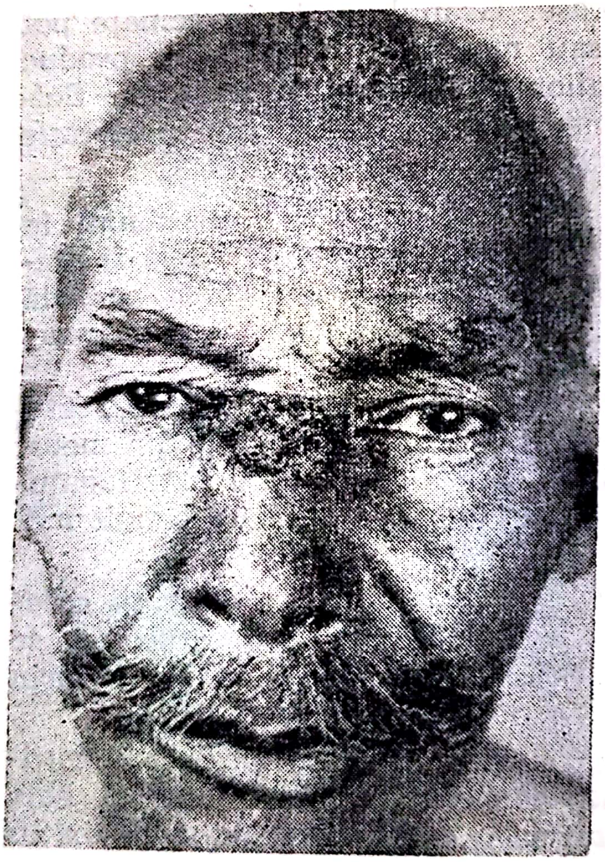


Fig. 15.4. — Blastomicoză nord-americană. Leziune nazală secundară la un bolnav cu infecție primară pulmonară (după N. F. Conant și colab.)

proporția este prea mare și probabil că trebuie luate în considerație și influențele hormonale, care ar putea mări rezistența femeilor la infestarea cu acest fung.

Tratament. Blastomicoza nord-americană răspunde bine la tratamentul cu *iodură de potasiu* (Vanbreuseghem). Înainte de începerea tratamentului se controlează sensibilitatea bolnavului la toxinele fungului, printr-o injecție intradermică cu vaccin omorît. Dacă după 48 de ore, răspunsul nu depășește diametrul de 1 cm, se administrează o soluție saturată de iodură de potasiu, în prima zi de 3 ori cîte 3 picături/zi, apoi se crește zilnic doza cu cîte o picătură, la fiecare din cele 3 prize zilnice, pînă la atingerea cantității zilnice de 3 × 100 picături. La această cantitate, se repetă întregul ciclu de tratament, începînd din nou cu 3 × 5 picături/zi.

Dacă injecția prealabilă intradermică a dat o reacție, care depășește diametrul de 1 cm, se procedează mai întîi la desensibilizarea bolnavului, prin injecții progresive cu vaccin omorît și numai după aceea se începe administrarea iodurii de potasiu de 3 × 3 picături în prima zi și se crește doza numai cu cîte o picătură pînă la atingerea dozei de 3 × 20 picături/zi, după care se reia un ciclu asemănător (Conant și colab., 1949, citat de Vanbreuseghem).

15.1.2. BLASTOMICOZA SUD-AMERICANĂ
(Boala Lutz, paracoccidioidomicoza)

Această boală este provocată de *Blastomyces brasiliensis.*

Răspîndire : America de Sud (mai ales Sao Paulo), America Centrală, sudul Mexicului.

Morfobiologie. *Fungul* este *dimorf*. Aspectul lui diferă în raport cu temperatura ambiantă : la 37° și în viața parazitară este *levuriform ;* în viața saprofită, în natură, pe sol și în culturi la 25° ia o înfățișare *filamentoasă*. Miceliile, septate și ramificate, produc conidii, dar și aleurii, clamidospori intercalari și artrospori (Angela Restropo).

În culturi la 37°, fungul produce colonii uneori verucoase și ceroase, alteori netede și lucioase. La 25°, coloniile sînt membranoase și pufoase la centru, albe la început, devenind ulterior brunatre.

Modul de formare a blastosporilor este deosebit de acela caracteristic speciei *Bl. dermatitidis*. Celula-mamă, care măsoară 10—30µm, produce mai mulți blastospori deodată, iar aceștia se găsesc în același plan și de mărimi egale sau în planuri și de mărimi diferite, așa încît o celulă-mamă cu numeroși blastospori poate apărea ca o simplă aglomerare de mai multe celule fungice. Forma caracteristică de producere a blastosporilor, care permite identificarea speciei *Bl. brasiliensis* este aceea a unei celule-mame, înconjurată pe același plan de numeroși blastospori mici și egali, evocînd aspectul unei flori de margaretă. A mai fost comparată cu o cîrmă de corabie sau cu un motor de avion.

Tablou clinic. Fungul duce pe sol o viață saprofită. Introducerea lui în organismul uman se poate face ca și în blastomicoza nord-americană *pe cale cutanată*, printr-un obiect ascuțit, care introduce sporii în piele, sau prin pămînt poluat, care vine în contact cu o rană preexistentă. În atare cazuri, se produce o *ulcerație cutanată primară*, în care pe un fond roșu se observă numeroase puncte galbene, care sînt tot atîtea microabcese, în puroiul cărora se găsesc numeroși fungi.

În blastomicoza sud-americană, *calea respiratorie* este calea obișnuită de infestare. Sporii fungului ridicați de pe sol cu praful prin curente de aer ajung *pe mucoasele nazală și bucală*, pe care apar primele *ulcerații.* Ele se produc în nas, pe gingii, unde provoacă *parodontoză,* urmată de căderea dinților, pe pereții interiori ai obrajilor, pe amigdale, pe limbă. Sînt foarte dureroase și împiedică alimentarea bolnavilor, care se emaciază.

Ganglionii limfatici submaxilari și cervicali sînt la rîndul lor pătrunși de fungi. Ei se tumefiază, aderă la piele, supurează și se deschid prin piele în afară, producînt *ulcerații cutanate secundare.* La fel, se produc ulcerații cutanate secundare și de către alți ganglioni limfatici mai mici sau mai mari, care sînt superficiali. Și ganglionii profunzi pot fi prinși și se poate produce o adenopatie viscerală masivă, care amintește limfadenopatia malignă.

Sporii fungici antrenați *în circulația sanguină* și limfatică ajung în cele mai diferite organe, pe care le afectează. Între acestea, este atacat cu mare frecvență *tubul digestiv,* în special ileonul, apendicele și cecul, organe cruțate în general în blastomicoza nord-americană. Atît mucoasa, cît și submucoasa lor, sînt întesate de *microabcese* și leziunea se întinde nu numai în suprafață, dar și în profunzime, putîndu-se ajunge la perforație, urmată de peritonită. Se pot produce și ulcerații anorectale, care mai pot fi și primare, provocate de obiceiul localnicilor de a folosi drept hîrtie igienică niște frunze late culese de pe solul poluat. Pot fi și secundare diseminării fungilor pe cale circulatorie și limfatică din diverse focare apropiate. Odată cu producerea lor, se inflamează ganglionii inghinali.

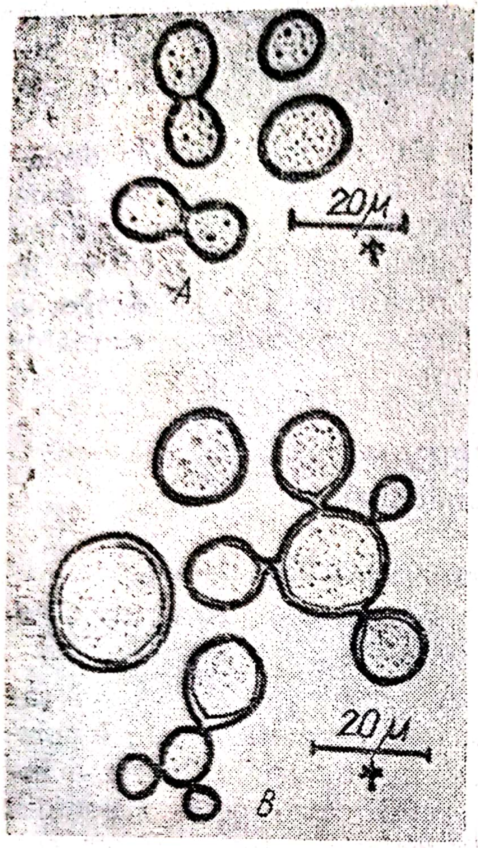


Fig. 15.5. — *A* — *Blastomyces dermatitidis,* blastospor unic, cu baza largă. *B* — *Blastomyces brasiliensis,* blastospori numeroși, inegali, cu baza îngustă (după E Drouhet).

Între organele afectate cu predilecție intră și *glandele suprarenale*. a căror medulară și corticală sfîrșesc prin a fi necrozate, ceea ce are drept consecință o insuficiență suprarenală acută.

Splina este de foarte multe ori lezată. Se produc leziuni micronodulare și trombangeită. Organul poate deveni atît de friabil, încît se poate rupe la traumatisme foarte ușoare.

Sînt afectate și *oasele.* Se produc leziuni de periostită și osteomielită, precum și leziuni distructive ale coastelor și vertebrelor. Acestea din urmă duc la tulburări neurologice grave. Atingerea *sistemului nervos central* are drept consecință apariția de abcese cerebrale și fenomene de meningită, asemănătoare cu acelea din meningita tuberculoasă.

Se citează de asemenea existența de leziuni *miocardice* și *aortice.*

Există încă controverse asupra modului în care sînt afectați *plămînii*. Unii autori, avînd în vedere faptul că fungul se introduce pe cale aeriană, consideră că plămînii fac parte din primele organe atacate. Alți autori, însă, sînt de părere că invadarea plămînilor nu este primară, ci secundară leziunilor orofaringiene. Angullo și Pollak arată că, de multe ori, se găsesc în plămîni micronoduli fungici dispuși simetric, ceea ce sprijină ideea invadării lor prin răspîndire hematogenă dintr-un focar extrapulmonar.

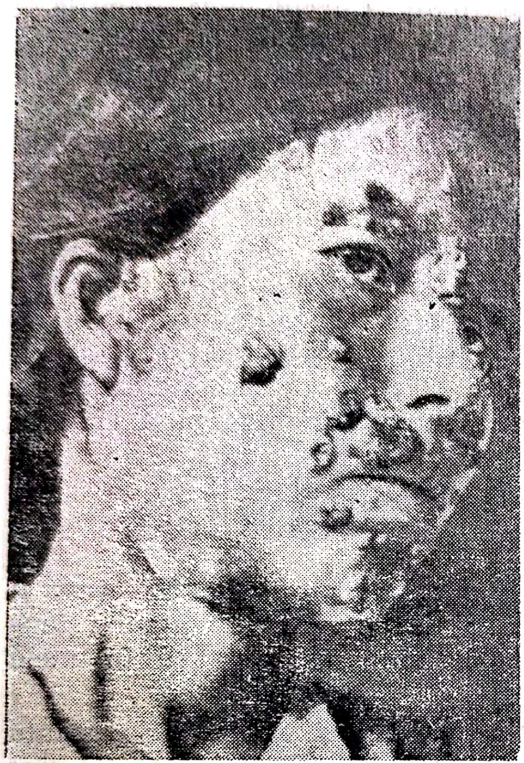


Fig. 15.6. — Blastomicoză sud-americană. Formă limfaticotegumentară a feței (după Almeida, în N. F. Conant și colab.).

Numeroasele leziuni posibile sînt suficiente pentru a indica că blastomicoza sud-americană poate fi o boală foarte gravă, care poate duce la exitus în foarte scurt timp.

Totuși, complicațiile arătate nu se produc întotdeauna și nici nu sînt întotdeauna atît de severe. Organismul-gazdă poate lupta și ține uneori la respect fungul atacant. În blastomicoza sud-americană există și forme de boală subclinică sau cu patogenicitate întîrziată. Unii pacienți au prezentat manifestări clinice abia după trecerea unui foarte mare număr de ani, în care infestarea nu s-a putut manifesta clinic. Smith și colab., ca și Kunkel și colab. (citați de Conant și colab.) au comunicat existența unor cazuri confirmate, care s-au vindecat spontan. Angullo și Pollak au găsit acești fungi în calcificări pulmonare, la necropsia a 2 decedați din alte cauze.

Și în blastomicoza sud-americană, bărbații se îmbolnăvesc într-o proporție mult mai mare decît femeile (proporția fiind de 10 la 1). Se pune aceeași problemă, ca și pentru blastomicoza nord-americană. Originea infestării fiind telurică este natural să fie atinși într-o proporție mai mare bărbații, implicați în muncile agricole. Totuși, deoarece sporii, luați de pe sol odată cu praful și purtați de vînt la mari distanțe nu se poate să nu ajungă și la femeile ocupate cu îndeletniciri casnice, pe care însă nu le îmbolnăvesc decît într-o foarte mică proporție ; este probabil că există la femei o rezistență datorată hormonilor lor sexuali.

Tratament. În această boală, rezultate terapeutice mulțumitoare se pot obține cu *sulfamide*, în special sulfadiazină și sulfamerazină, în doze de 3—4 g/zi. Tratamentul trebuie urmat lungi perioade de timp, pentru a vindeca manifestările patologice prezente și a preveni recidivele. Doze prea mici creează o sulfamidorezistență. Se poate încerca şi un tratament cu *cotrimoxazol* (Biseptol). Se pun speraţne mari şi în *ketoconazol,* medicament recent apărut, care în cercetările de pînă acum a dat rezultate foarte încurajatoare.

15.2. COCCIDIOIDOMICOZA (Boala Wernicke şi Posadas)

Această boală este provocată de fungul *Coccidioides immitis.*

Răspîndire. Cele mai multe cazuri sînt în sud-vestul S.U.A., în California (mai ales valea San Ioachim), vestul Texasului, sudul Arizonei, ca şi în nordul Mexicului. Preferă regiunile aride, semideşertice, cu soluri nisipoase. Cazuri sporadice au fost semnalate în unele state din America Centrală şi din America de Sud.

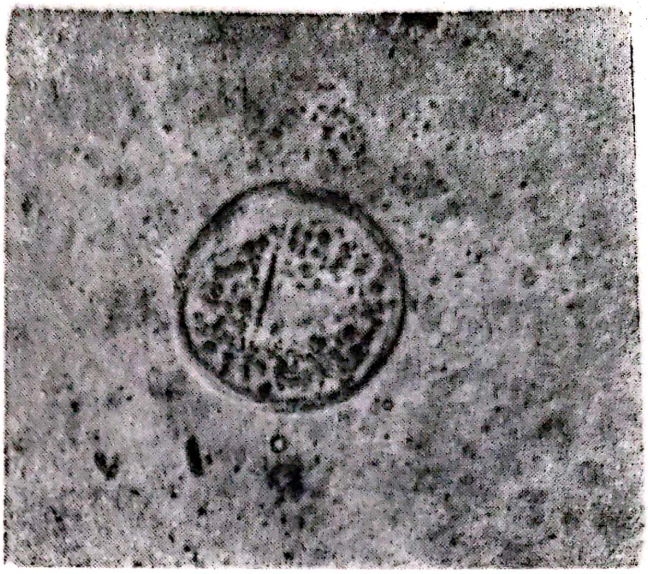
Morfobiologic. În *viaţa parazitară, Coccidioides immitis* are aspectul unor formaţiuni sferice, cu diametrul de 30—60 µm, denumite *sferule.* Acestea au un perete foarte gros şi o protoplasmă multinucleată, înainte de diviziune, care începe prin apariţia unei vacuole centrale foarte mari, ce împinge protoplasma la periferie. În banda protoplasmatică periferică, urmează acum o serie de clivaje (concentrice şi radiare), care o împart în porţiuni tot mai mici, pînă cînd în fiecare porţiune rămîne doar un singur nucleu. Se ajunge la formarea de spori uninucleaţi, care se rotunjesc, cu diametrul de 2—4 µm, denumiţi *endospori.* Emmons şi colab. asimilează sferulele cu sporangii şi deci endosporii cu sporangiosporii.

Sferulele se sparg şi pun endosporii în libertate; aceştia cresc şi se transformă în noi sferule. În golul sferulelor sparte, pătrund leucocite. După É. Brumpt, leucocitele pot pătrunde mai dinainte în unele sferule, distrugînd endosporii prezenţi.

În *viaţa saprofită* şi în *culturi* (la 25°), fungul se prezintă sub *forma miceliană.* Filamentele sînt septate şi ramificate; unele sînt îngroşate în rachetă; unele filamente dau ramuri laterale, care îşi dublează progresiv grosimea şi se transformă în *sporofori.* Aceştia se septează foarte strîns, alcătuind un şir de mici celule. Unele din aceste celule absorb protoplasma celulelor absorbitoare învecinate. Acestea din urmă iau întîi forma de mici butoiaşe, apoi se rotunjesc şi devin *artrospori,* cu diametrul de 2—4 µm. Felul în care au luat naştere este diferit de acela cunoscut la ciupercile artrosporate şi este asemănător cu acela în care iau naştere clamidosporii intercalari. Şi pentru *C. immitis* se citează clamidospori intercalari veritabili izolaţi sau dispuşi „în mătănii" (É. Brumpt).

Dimorfismul acestui fung nu este însă absolut, întrucît există şi în viaţa parazitară (de obicei în pereţii unor cavităţi pulmonare) unele filamente miceliene; tot astfel, în viaţa saprofită, în culturi la temperatura camerei, se pot găsi unele rare sferule, care provin din creşterea excesivă a unor artrospori sau clamidospori, iar cînd celulele intercalare moarte nu i-a eliberat încă, se poate alcătui un lanţ de cîteva sferule alăturate, care produc endospori. Aceştia vegetează,

Fig. 15.7. — Sferulă de Coccidioides immitis. Preparație directă, cu adaos de hidroxid de potasiu (după R. W. Huntington).



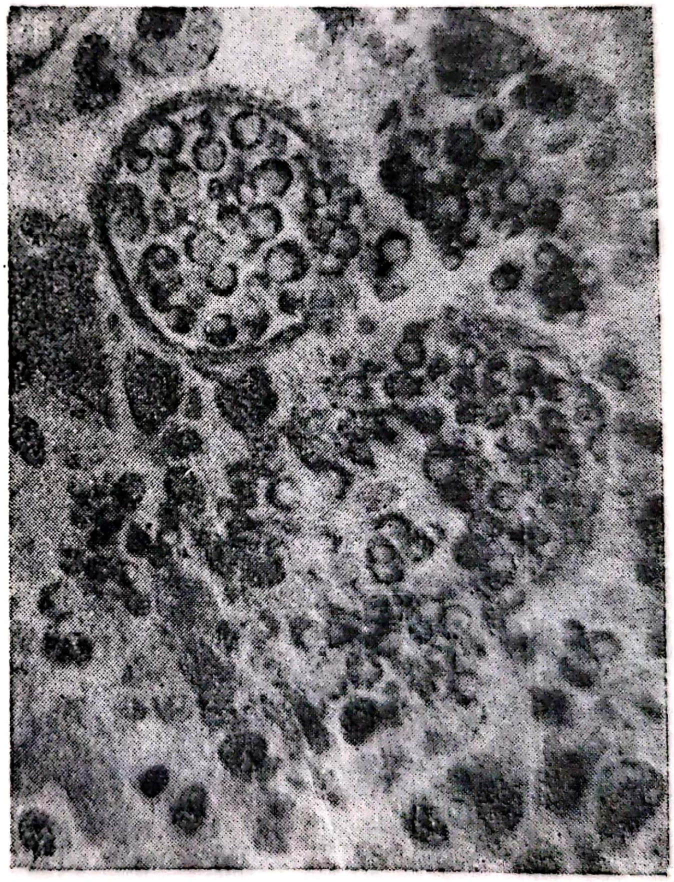


Fig. 15.8. — Două sferule de Coccidioides immitis, în leziuni (după R. W. Huntington).

prelungindu-se în tuburi vegetative, care străbat peretele sferulei și se transformă în micelii, adăugîndu-se la celelalte micelii existente (L. Ajello).

Tablou clinic. *Incubația* este de aprox. 2 săptămîni. La început, *manifestările clinice* sînt ușoare : febră care nu depășește 38°, oboseală, curbatură, cefalee. Viteza de sedimentare a hematiilor este ușor ridicată. Dar fenomenele se intensifică treptat și se complică prin manifestări pulmonare, a căror intensitate este în raport cu numărul artrosporilor inhalați. Apare *tusea*, la început seacă, apoi productivă, cu o *expectorație* groasă, mucopurulentă, uneori hemoptoică. Apar transpirații nocturne. În același timp, bolnavii încep să se plîngă de *dureri toracice* din ce în ce mai intense. Pe măsura interesării pleurei, durerile capătă acuitatea celor provocate de fracturi costale sau de infarctul miocardic. În plămîni, apare o *condensare de tip pneumonic*, mai ales în lobii mijlocii și inferiori și nodozități unice sau multiple, mai

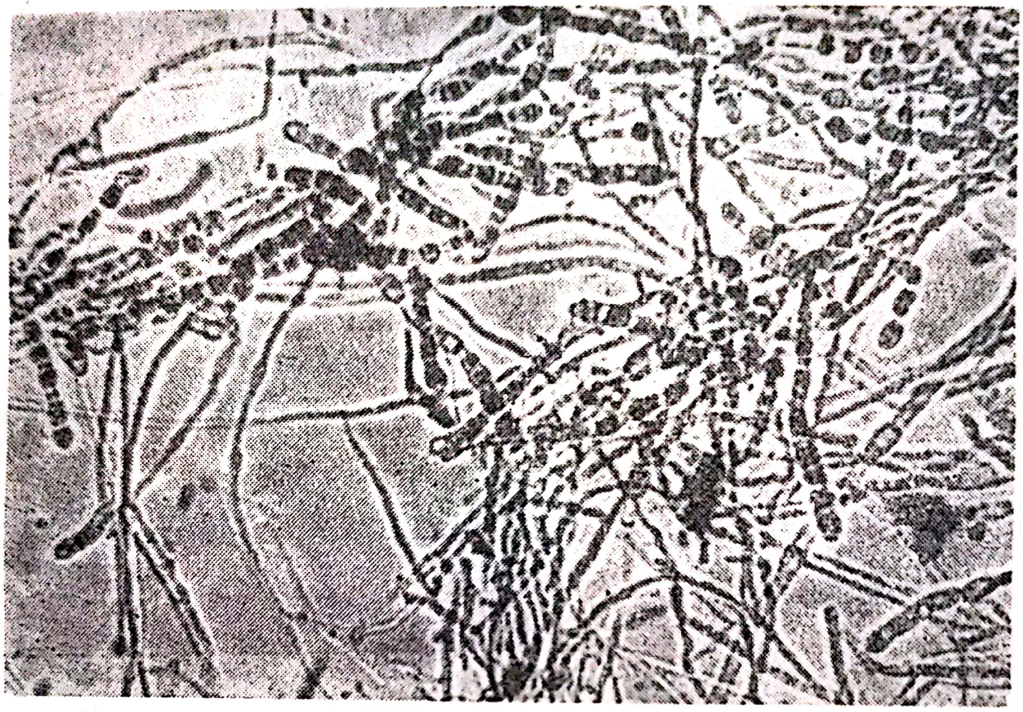


Fig. 15.9. — Coccidioides immitis. Cultură. Numeroși artrospori (după R. W. Huntington).

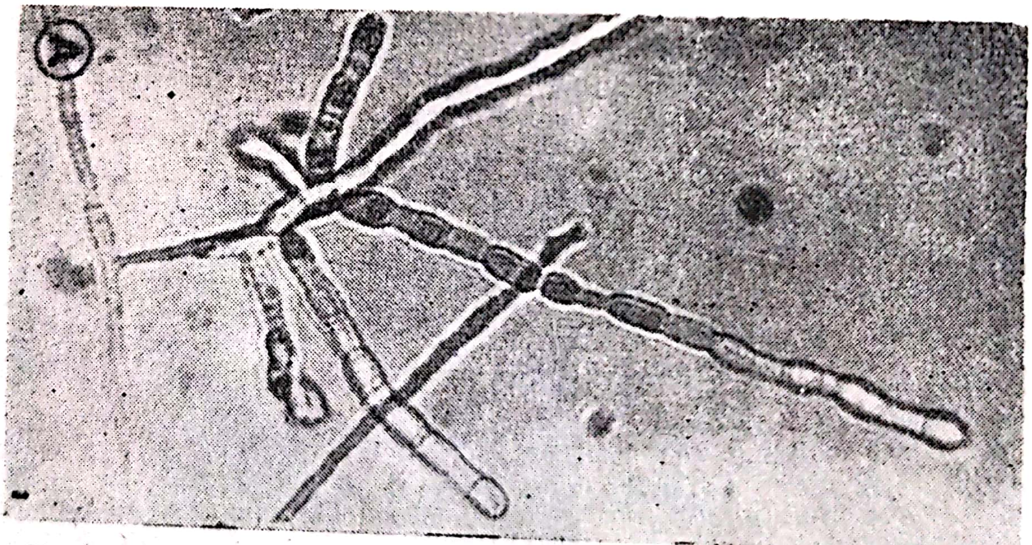


Fig. 15.10. — Coccidioides immitis. Sporofori tineri și artrospori după C. W. Emmons și colab.).

ales în lobii apicali. Ele se rezolvă în cavități caracteristice și pot rămîne ca o mărturie mult timp după vindecare. Bolnavii pot face și o pleurită uscată sau apare lichid pleural în cantitate mai mare sau mai mică. De asemenea, se produce adenopatie mediastinală și hilară.

În această primă perioadă a bolii, se adaugă *fenomene toxicoalergice*, provocate de toxinele fungice, și anume : febră, raș macular generalizat, eritem nodos (mai ales pe gambe, genunchi și glezne), eritem multiform (în special pe piept, umeri și brațe), artralgii (mai ales în articulațiile genunchiului și gleznei, care nu cedează la tratamentul cu salicilați). Toate aceste manifestări clinice reprezintă ceea ce populația locală numește „boala din valea San Ioachim", indicînd astfel regiunea în care îmbolnăvirile sînt cele mai frecvente.

Dar progresarea coccidioidomicozei poate fi stăvilită de rezistența tot mai pronunțată, pe care i-o opune organismul parazitat. Fungii sfîrșesc prin a fi omorîți în granuloame de către leucocite și bolnavul nu numai că se vindecă, dar rămîne după vindecare cu o stare de imunitate completă de foarte lungă durată.

În *majoritatea cazurilor*, boala poate fi considerată benignă, cu un *prognostic foarte favorabil.* Totuși, 2—4‰ din bolnavi nu au posibilitatea să opună rezistența necesară, avînd o deficiență imunologică. Acești bolnavi, în loc de a se vindeca, intră în cea de-a doua fază a bolii, care este foarte gravă. Este faza progresivă, în care fungii depășesc sfera pulmonară și se răspîndesc pe cale sanguină și limfatică în tot organismul, atacînd numeroase organe, ca : sistemul osos (coaste, vertebre, oasele mici ale membrelor), în care se produc cavități ; sistemul nervos central (foarte adesea apare meningită) ; poliadenopatie (mulți ganglioni limfatici supurează, cei profunzi deschizîndu-se în organele alăturate, cei superficiali la piele, dînd naștere la leziuni fungice cutanate secundare, foarte întinse și deformante) ; splina, ficatul, prostata, glandele suprarenale. S-a descris și o peritonită coccidioidiană (P. Meis și colab., 1967). Tubul digestiv este rareori afectat.

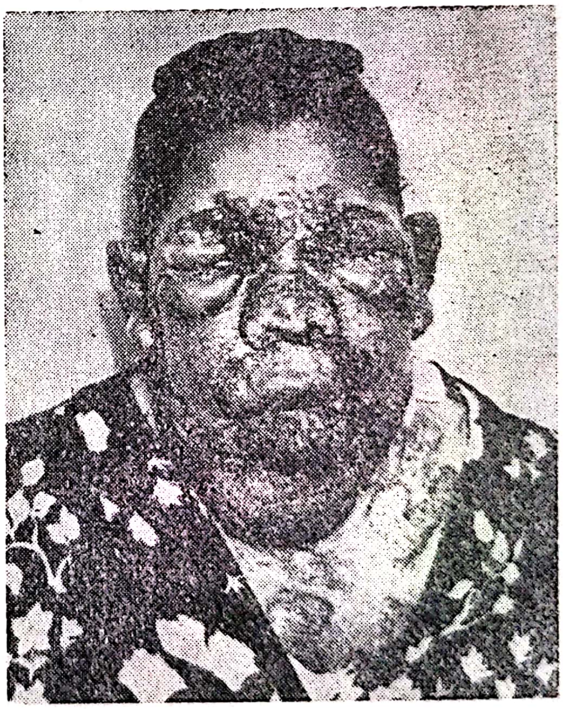


Fig. 15.11. — Coccidioides immitis. Leziuni granulomatoase multiple, unele ulcerate (după Gifford, în N. F. Conant și colab.).

Prognosticul în această fază a bolii este foarte întunecat, mortalitatea depășind 50%. Această *gravitate posibilă* a coccidioidomicozei amintește cazul leishmaniozei cutanate, boală foarte benignă, care poate deveni de o extremă gravitate la persoanele cu deficiență imunologică.

Tratament. Coccidioidomicoza generalizată se tratează cu *amfotericină B,* antifungic foarte toxic, în special pentru rinichi, care trebuie administrat cu o deosebită prudență. Se administrează în perfuzii intravenoase lente, în soluție glucozată 5%. Se începe cu doza de 1 mg, care se mărește în zilele următoare cu cîte 5—10 mg/zi, în funcție de reacția bolnavului, pînă la atingerea dozei de 1 mg/kilocorp/zi, care nu trebuie depășită. Perfuziile se fac zilnic sau la 2 zile, în raport cu toleranța bolnavului. Fenomenele secundare (frisoane, febră, greață, vărsături, rău general) diminuă prin introducerea concomitentă de 25—50 mg hemisuccinat de hidrocortizon sau 50 mg clorpromazină. În cazuri de hipokaliemie, se administrează oral clorură de potasiu.

În meningita coccidioidomicotică, se administrează amfotericina B intrarahidian, în doză de 0,1—1,5 mg pe injecție, de 2—3 ori pe săptămînă.

După M. Huppert și colab., eficacitatea amfotericinei B crește prin tratament sinergic cu tetraciclină.

Un nou antifungic, în care se pun multe speranțe, este *miconazolul,* care poate fi administrat atît intravenos, cît și oral. Cercetările asupra acestui antifungic sînt încă în curs.

15.3. HISTOPLASMOZA (Boala Darling, citomicoza reticuloendotelială)

Histoplasmoza este provocată de fungul *Histoplasma capsulatum.*

Răspîndire. Cazurile cele mai numeroase au fost semnalate în S.U.A., mai ales în văile fluviilor Mississipi și Ohio. Au fost însă semnalate multe cazuri și în Mexic, cazuri mai rare și în America de Sud (Venezuela și Uruguay). În Europa, a fost semnalat un mic focar la Bolonia. Boala există și în Africa.

Morfobiologie. *Histoplasma capsulatum* este un *fung dimorf.* În viața parazitară se prezintă ca o *levură;* în viața saprofită îmbracă *forma miceliană,* în cursul căreia se răspîndește prin micro- și macroconidii.

În *viața parazitară,* fungul are un contur ovalar alungit, cu unul din poli mai atenuat, măsurînd 2—3 pe 4—5 µm. Spre extremitatea mai atenuată, se produce o vacuolă, care împinge conținutul protoplasmatic spre polul opus. Nucleul se găsește alăturat de polul mai larg. Date mai noi arată că fungul nu este înconjurat de o capsulă și că aparența unei capsule i-o conferă retragerea protoplasmei de la peretele împrejmuitor, prin contractarea indusă de reactivii utilizați.

Fungul produce deodată cîte un singur blastospor, la polul mai atenuat, care se separă foarte devreme de celula-mamă.

În viața saprofită și în culturi (la 25°), *H. capsulatum* se dezvoltă sub forma de *filamente miceliene* septate și ramificate, largi de 2,5 µm. Pe ele iau naștere 2 feluri de conidii: microconidii, cu diametrul de 2—4 µm, și macroconidii, cu diametrul de 20—25 µm. Unele macroconidii sînt echinulate, fapt caracteristic pentru acest fung. Micro- și macroconidiile sînt legate de filamentele pe care se produc, prin mici pedunculi, care se distrug pentru a le pune în libertate.

Ca și în coccidioidomicoză, dimorfismul fungului nu este absolut. C. W. Emmons și colab. arată că, în trombusurile aortice pe care le provoacă, se pot găsi hife ramificate bine dezvoltate.

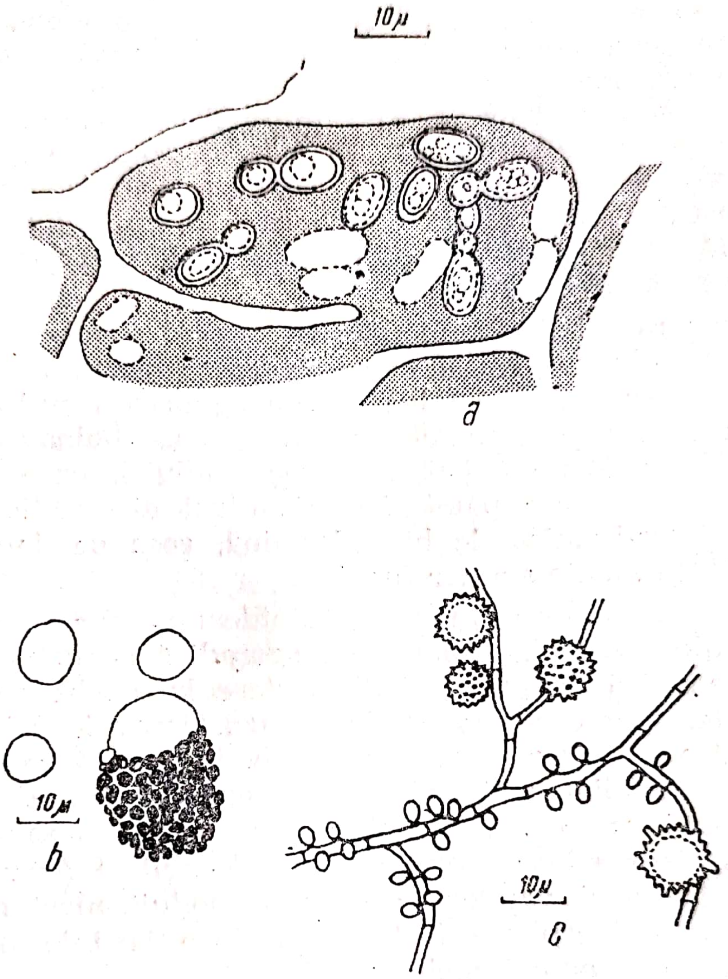


Fig. 15.12. — *Histoplasma duboisii* (*a*) *Histoplasma capsulatum* înglobată într-o celulă fagocitară (*b*) și în cultură cu microconidii și macroconidii echinulate (*c*) (după G. Segretain, E. Drouhet și F. Mariat).

K. I. Kwon-Chung a arătat că *H. capsulatum* este un *fung heterotalic.* Prin împerecherea filamentelor „plus“ cu filamentele „minus“ iau naștere asce și ascospori. Forma ascogenă a parazitului a primit denumirea de *Emmonsiella capsulata.*

Patogenie. Fungii se introduc și se înmulțesc activ *în celulele reticuloendoteliale* din diverse organe și prin blocarea acestor celule pot produce uneori tulburări clinice foarte grave și asemănătoare celor provocate de protozoarul *Leishmania donovani.*

Tablou clinic. Boala se dobîndește *pe cale aeriană*, și atunci primele leziuni sînt pulmonare, sau *pe cale digestivă*, și atunci tubul digestiv este primul invadat. Invadarea *pe cale cutanată* este mult mai rară. Infestarea cutanată primară se însoțește și de afectarea ganglionilor limfatici din teritoriile respective.

Cea mai frecventă cale de infestare este însă *calea aeriană*.

Leziunile primare pulmonare sînt în mod obișnuit de mică importanță ca număr și ca întindere. Manifestările clinice corespunzătoare sînt prea puțin accentuate. O *tuse*, la început seacă, poate însă deveni mai tîrziu mucopurulentă, cu striuri de sînge. Starea generală este alterată. *Febra* vesperală este însoțită de transpirații nocturne. Poate apărea și un *eritem nodos*. Se măresc *ganglionii hilari* și *paratraheali*. Se pot produce condensări nodulare prin aglomerări de granuloame, constituite din celule epitelioide. Acești *noduli* pot intra în degenerescență cazeoasă și se pot necroza, lăsînd în locul lor *caverne* sau se produce o *cicatrizare* fibroasă.

Faza primară a bolii poate fi foarte ușoară și foarte bine tolerată. Totuși, Emmons observă că, și în această fază oricît de ușoară, există o diseminare sporadică a fungilor în întreg organismul, deoarece s-a putut izola parazitul din sîngele sau din urina bolnavului respectiv. În regiunile de endemie există numeroși indivizi, care nu își amintesc de vreo manifestare patologică, și totuși ei reacționează pozitiv la inocularea intradermică de histoplasmină, ceea ce dovedește că au fost cîndva sub influența acestor fungi.

Totuși, histoplasmoza nu arată întotdeauna o asemenea benignitate. La 1% din pacienți, *diseminarea* sporadică a *fungilor în diverse organe* se intensifică progresiv și dă naștere la o afecțiune de o deosebită gravitate, care poate merge la exitus. Organele cele mai interesate în această a doua fază, progresivă, a bolii sînt acelea mai bogate în celule reticuloendoteliale : ficatul, splina, ganglionii limfatici, glandele suprarenale, măduva osoasă, intestinul. În aceste organe, histiocitele și mononuclearele mari se înmulțesc considerabil și formează aglomerări nodulare în jurul vaselor, precum și noduli mari granulomatoși (histoplasmoame). Hiperplazia histiocitară duce la înlocuirea țesutului normal cu aceste elemente fagocitare.

Boala se întovărășește acum de febră ridicată și neregulată, de leucopenie și anemie tot mai accentuate, de hepato- și splenomegalie, precum și de alte leziuni, în raport cu organele care sînt cel mai mult atacate de fungi. Între acestea, necrozarea glandelor suprarenale provoacă o insuficiență suprarenală acută. Atacarea mucoasei și a submucoasei intestinale determină constituirea de ulcerații largi și profunde. Se produc și largi ulcerații orale și faringiene. Nici sistemul nervos central nu este menajat și pot apărea abcese cerebrale și meningită histoplasmotică. Se citează și cazuri de endocardită, cu afectarea valvulelor cardiace, ca și aortită.

Histoplasmoza cu Histoplasma duboisii. Acest fung, răspîndit în Africa, se deosebește de *H. capsulatum*, prin dimensiunea formelor blastosporate (rotunde sau ovalare) care măsoară între 7 și 15 μm. Peretele lor celular este foarte gros. Unii autori consideră că *H. du-*

boisii este o specie aparte. K. I. Kwon-Chung a arătat însă că împerecherea unor micelii de *H. capsulatum* cu micelii de *H. duboisii* dau asce și ascospori, ceea ce denotă că *H. duboisii* nu poate fi considerată decît o varietate locală a speciei *H. capsulatum*. Ambele pot coexista în aceeași regiune africană, boala pe care o dau fiind cunoscută ca histoplasmoză cu spori mici *(H. capsulatum)* și histoplasmoză cu spori mari *(H. duboisii)*.

Clinic, histoplasmoza cu *H. duboisii* se caracterizează prin atingerea mai rară și mai puțin importantă a ficatului și a splinei, dar mult mai frecventă a pielii. De cele mai multe ori, ulcerațiile cutanate se mărginesc numai la piele și respectă mucoasele, iar necrozarea țesutului subcutanat poate duce la formarea de abcese reci, asemănătoare cu acelea date de bacilii tuberculoși. De asemenea, *H. duboisii* afectează în mult mai mare măsură oasele, începînd cu distrugerea măduvei osoase, urmată repede de erodarea osului, în care se produc cavități și slăbirea rezistenței lor, ceea ce duce la fracturi, provocate de traumatisme foarte ușoare. Vertebrele se deformează și se produc compresiuni medulare, cu consecințe neurologice.

Tratament. Cele mai bune rezultate sînt obținute cu *amfotericina B*, în perfuzii intravenoase, în doza de 1 mg/kilocorp. Pentru a se evita riscul producerii flebitelor, se adaugă și 10—30 mg heparină și 50 mg hemisuccinat de hidrocortizon, în special atunci cînd și glandele suprarenale sînt afectate. Este necesar ca doza totală de amfotericină B să ajungă la cel puțin 2 g. Înainte de perfuzie cu 30 de minute, se face o injecție cu 0,05 g prometazină *(Romergan)* și se administrează oral cel puțin 1 g de acid acetilsalicilic (Aspirin) (Drouhet și colab.). Pentru amfotericina B, administrată pe cale orală (Fungizon), doza este de cel puțin 5 g/zi, iar tratamentul se urmează zilnic 2 luni (Drouhet și colab.).

15.4. LOBOMICOZA (Boala Lobo, blastomicoza cheloidă)

Lobomicoza este provocată de fungul *Loboa loboi*, numit și *Lobomyces loboi*. Nu există încă un perfect acord asupra poziției sistematice a acestui fung.

Răspîndire : America Centrală și America de Sud.

Morfobiologie. Fungul nu este cunoscut decît în forma pe care o ia în leziunile provocate. Nu se cunoaște înfățișarea în viața saprofită, întrucît nu a putut fi cultivat la temperaturi sub 37°.

În *viața parazitară*, se prezintă ca elemente ovalare de 8—10 µm (diametrul mai lung), cu un perete gros și unul sau mai mulți nuclei. Aceste elemente se succed, alcătuind lanțuri, în care se găsesc legate printr-un tub celular, care le alungește polii respectivi, făcîndu-le comparabile cu un șirag de lămîi. Fiecare din aceste elemente s-a născut ca un blastospor din elementul anterior al șiragului și a rămas legat de celula-mamă prin legătura cilindrică dintre ele. Dar blastosporii nu se nasc întotdeauna numai prin unul din poli, ci și prin oricare alt punct al suprafeței ovalare, ceea ce dă naștere la un alt șirag, care se prezintă ca o ramificație a celui alăturat.

Emmons și colab. arată că o boală asemănătoare a fost descrisă și la o specie de delfini (*Turiops truncatus*).

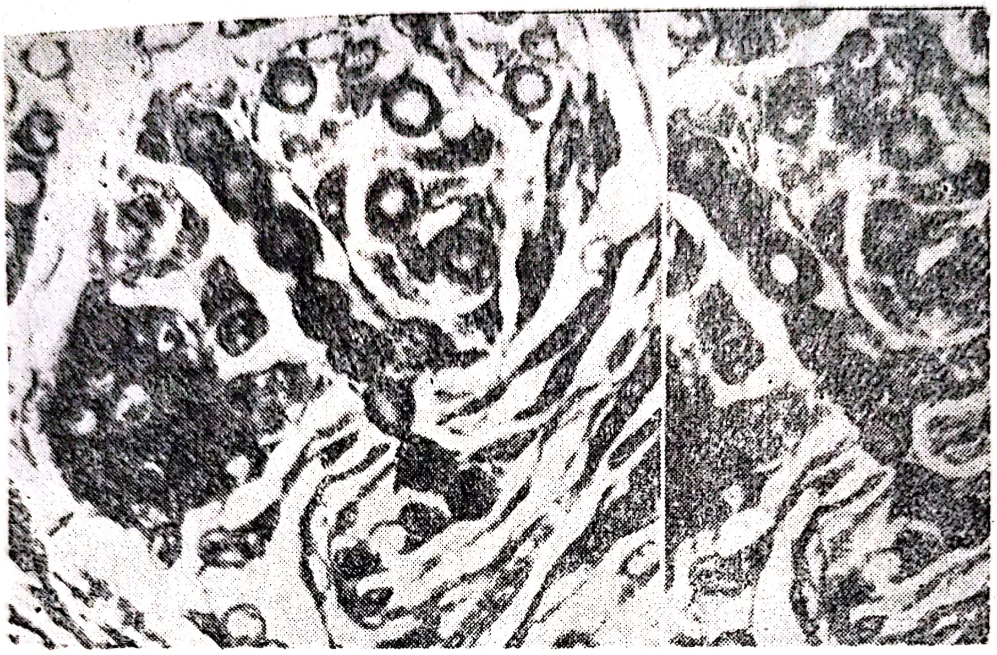


Fig. 15.13. — *Loboa loboi.* Celule caracteristice în șiraguri lungi (după J. P. Wiersema).

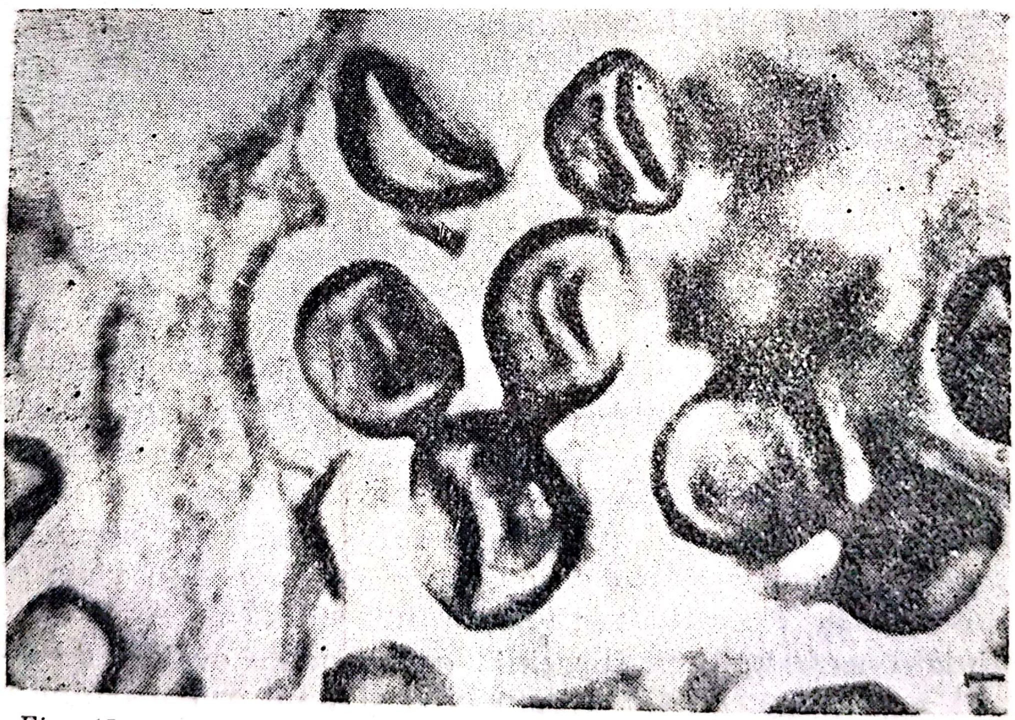


Fig. 15.14. — *Loboa loboi.* Celule caracteristice Șiragul de „mătănii" se ramifică (după H. Spencer și K. Salfelder).

Tablou clinic. Fungul, introdus *în piele* printr-un obiect ascuțit, se dezvoltă foarte încet și determină în jurul lui un proces inflamator, avînd drept consecințe formarea unor *plăci cutanate* brunatre, ridicate de nivel, cheloide, la început lucioase, apoi verucoase și uneori ulcerate. Aceste plăci se extind foarte lent prin periferia lor sau prin reînsămînțări mai mult sau mai puțin alăturate, din cauza gratajului, fiind pruriginoase. În jurul acestor plăci, pielea este normală. Sub plăci, în derm, se dezvoltă *granuloame* cu limfocite, eozinofile, macrofage și celule gigante de corp străin, în care se află înglobați numeroși fungi. În jurul acestora, există o substanță eozinofilică, dispusă uneori stelat, ca la corpii asteroizi sporotrichozici.

Boala nu afectează nici sistemul limfatic, nici starea generală a bolnavului, care nu se plînge decît de aparența deformantă a leziunii, ce durează un mare număr de ani (putînd depăși 30 de ani). Bărbații se îmbolnăvesc în proporție mai mare decît femeile.

Tratament. Nu există nici un tratament specific. Se poate practica o *exereză chirurgicală.*

15.5. RHINOSPORIDIOZA

Rhinosporidioza este provocată de fungul *Rhinosporidium seeberi* din familia *Chitridiacee,* ordinul *Phicomicete* (É. Brumpt și M. Langeron). Totuși, poziția lui sistematică nu a putut fi definitiv stabilită, deoarece nu s-a putut obține culura lui pînă în prezent.

Răspîndire : India, Sri-Lanka, Iran. Cazuri sporadice au fost semnalate în Indonezia, Filipine și America de Sud.

Morfobiologie. În viața parazitară, *R. seeberi* produce *tumori polipoide,* în care poate fi evidențiat în diferite forme evolutive, începînd cu aceea de *spori.* Sporii ovalari, cu o membrană chitinoasă, un nucleu veziculos și mai multe granule mici (rezerve alimentare), măsoară 6—7 μm (diametrul mare). Ei se rotunjesc, cresc și își multiplică nucleul în mai multe mii de nuclei-fii. Cînd au ajuns la dimensiunea de aprox. 150 μm, peretele lor chitinos, devenit gros de 5 μm se dublează pe fața lui internă cu o pătură de celuloză, iar nucleii-fii se înconjură cu cîte o porțiune din protoplasma celulară și se învelesc cu o membrană chitinoasă, devenind spori, la fel cu aceia cu care s-a început prezenta relatare. Acum, fostul spor a devenit un chist producător de noi spori, al căror număr continuă să crească prin același proces de diviziune nucleară, urmată de înconjurarea nucleilor-fii cu protoplasmă. În *chistul matur,* a cărui dimensiune poate ajunge la 300 — 350 μm, se găsesc spori de maturitate diferită : unii sînt mai vechi și mai maturi, alții mai recenți și încă imaturi (C. W. Emmons și colab.).

Sporii cei mai maturi se aglomerează într-un punct al peretelui chistic, unde pare că există un por de evacuare a sporilor. La un moment dat, acest por se lărgește (sau chistul se rupe în acel punct) și conținutul de spori este eliminat, iar în chisturile astfel golite de conținut (total sau în parte) se introduc macrofage și celule gigante de corp străin, care se găseau aglomerate în preajma chistului și probabil că distrug sporii mai tineri, a căror membrană chitinică nu este încă bine constituită.

Cînd chisturile mature sînt situate în imediata apropiere de suprafața polipului, sporii care au reușit să se elibereze din ele reușesc cu ușurință să ajungă în mediul extern. Sporii eliminați din chisturile mature, situate în profunzimea polipului, reîncep acolo același proces evolutiv, prin care ei înșiși au luat naștere.

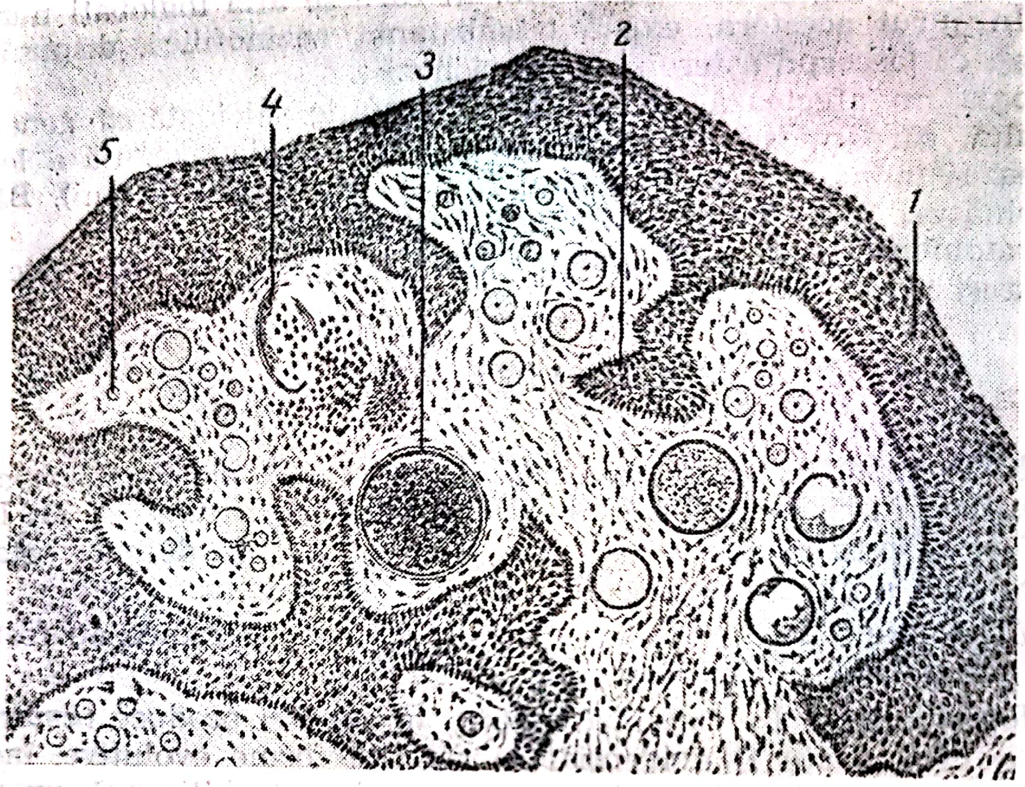


Fig. 15.15. — *Rhinosporidioză.* Secțiune printr-o tumoare : 1, 2 — țesutul epitelial foarte proliferat ; 3 — sporangiu matur ; 4 — sporangiul a pus sporii în libertate și a provocat un afux leucocitar ; 5 — grupe de paraziți tineri (după G. Seeber, în E. Brumpt).

Nu se cunoaște însă ce se întîmplă mai departe cu sporii ajunși în mediul extern. Este posibil ca ei să ducă în natură o *viață saprofită* pe sol sau în apă. Este posibil ca ei să parazitez alte viețuitoare de pe sol sau din apă. Se cunoaște însă faptul că în India s-a produs o infestare cu *Rhinosporidium* la un grup de muncitori, care au muncit într-o apă pentru a culege nisipul de pe fundul albiei. Acest fapt a făcut să se nască bănuiala că infestarea a fost legată într-un fel sau altul de apă. Ar fi vorba poate de o boală a peștilor în circuitul căreia — accidental — a intrat și omul. S-ar putea ca formele infestante să fie legate de viața unor insecte acvatice. Pînă în prezent, nu s-a dat nici un răspuns la aceste probleme epidemiologice.

Tablou clinic. *Rhinosporidium seeberi* produce *tumori polipoide* pe diferite mucoase, mai cu deosebire pe *mucoasa nazală* și *palpebrală*, dar și pe mucoasele organelor *genitale* (vagin, penis), pe mucoasa *rectală*, *faringiană* sau *laringiană*. Tumoarea începe ca o papulă, care se lărgește și crește în înălțime, constituind o masă polipoasă cu o stromă densă de țesut conjunctiv hiperplaziat de toxinele parazitare. Această stromă este infiltrată de limfocite, plasmocite macrofage și de celule gigante de corp străin. De obicei, tumoarea se pediculează. Are culoa-

br

rea roșie presărată cu puncte mici albe, care sînt *chisturile* încărcate cu *spori*. Dimensiunea lor de peste 300 µm permite să fie văzute cu ochiul liber. Consistența polipilor este fermă. Ei sînt foarte vascularizați și sîngerează la traumatisme foarte ușoare. Suprafața lor este papilată și lobulată și a fost comparată cu aceea a boabelor de zmeură sau a conopidei.

Polipii voluminoși pot provoca consecințe mecanice grave, cînd sînt în poziții care obstruează unele cavități naturale. Cei de pe mucoasa faringiană produc disfagie, pe mucoasa laringiană — asfixie, pe mucoasele palpebrale — întoarcerea pleoapelor. Sînt întotdeauna incomodanți, dar starea generală a bolnavului nu este alterată și se citează cazuri de bolnavi care i-au tolerat 35 de ani. Totuși, în condiții imprevizibile, sporii pot fi antrenați (în foarte rare cazuri) în circulația generală și diseminați în cele mai variate organe ; prin această diseminare, o boală în general benignă se transformă în una letală.

Tratament. Este indicată *exereza chirurgicală* a tumorii. Suprafețele de exereză trebuie să fie electrocauterizate sau tratate cu nitrat de argint, pentru a opri hemoragia și a preveni infecțiile bacteriene. Pentru evitarea diseminării hematogene a sporilor este bine ca excizia chirurgicală să fie însoțită și urmată de un tratament cu *stibosamină* (Neostibosan), care este paraaminofenilstibinat de dietilamină, în doză de 0,3 g/zi, în injecții zilnice sau la 2 zile, pînă la atingerea dozei totale de 2—4 grame.

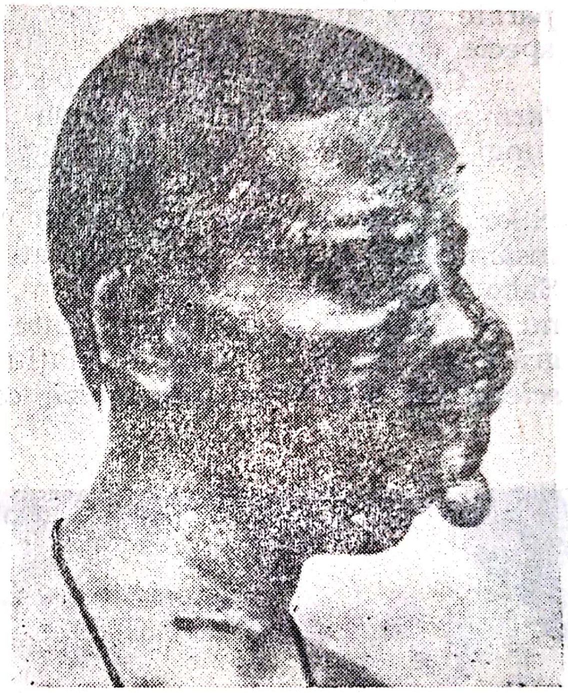


Fig. 15.16. — Aspectul unei tumori de rinosporidioză, pornită de pe mucoasa nazală (după N. F. Conant și colab.).

15.6. CROMOMICOZA

Cromomicoza, în majoritatea cazurilor *boală cutanată*, este produsă de fungi aparținînd la 2 genuri : genul *Phialophora* și genul *Cladosporium*.

Răspîndire : zonele tropicale și subtropicale din America de Sud și din America Centrală, Africa de Sud, Madagascar.

Micologie. Genul *Phialophora* are pe filamentele miceliene un aparat sporifer special denumit *fialidă*, avînd forma unei butelii ovoidale cu o gură largă, la nivelul căreia se produc conidiile (fialospori) una după alta ; de cele mai multe ori, fialosporii rămîn acolo pe loc, într-o grupare sferică, din cauza unei substanțe aglutinante. Speciile cele mai deseori implicate în producerea cromomicozei sînt: *Phialophora verrucosa* și *Ph. pedrosoi*. Prima are ca mod de producere a conidiilor numai fialidele; a doua nu posedă decît foarte rare fialide, producînd conidii mai ales prin înmugurirea laterală și terminală a filamentelor în 2 modalități și anume: formarea de manșoane scurte de conidii în jurul capetelor terminale ale unor hife sporifere (forma acrotecă); înmuguriri terminale a unor filamente desfăcute în evantaliu și comparate cu ramurile unui copac (forma hormodendron, pentru această specie, cu ramuri scurte).

Genul *Cladosporium* nu posedă nici fialide, nici acrotece, ci numai terminarea unor hife în forma hormodendron, dar cu ramuri foarte lungi, compuse din lungi șiruri de spori.

Aceste forme conidiene, caracteristice pentru identificarea speciilor de fungi, care dau cromomicoză, pot fi obținute cu ușurință însămînțînd scuame sau alt material patologic din leziune pe mediul Sabouraud. Ele nu apar în leziuni, ci numai în viața saprofită. În leziuni, nu se găsesc decît hife ramificate și septate, de culoare brună sau neagră fără conidii și niște formațiuni celulare particulare, numite *celule scleroțiale* sau *corpi fumagoizi*, care de fapt sînt un fel de clamidospori, dar totdeauna identici, indiferent de specia care i-a produs. Pe baza evidențierii acestor corpi fumagoizi în leziuni, se pune diagnosticul de cromomicoză, dar nu și de specie; măsoară 8-12 µm, au o

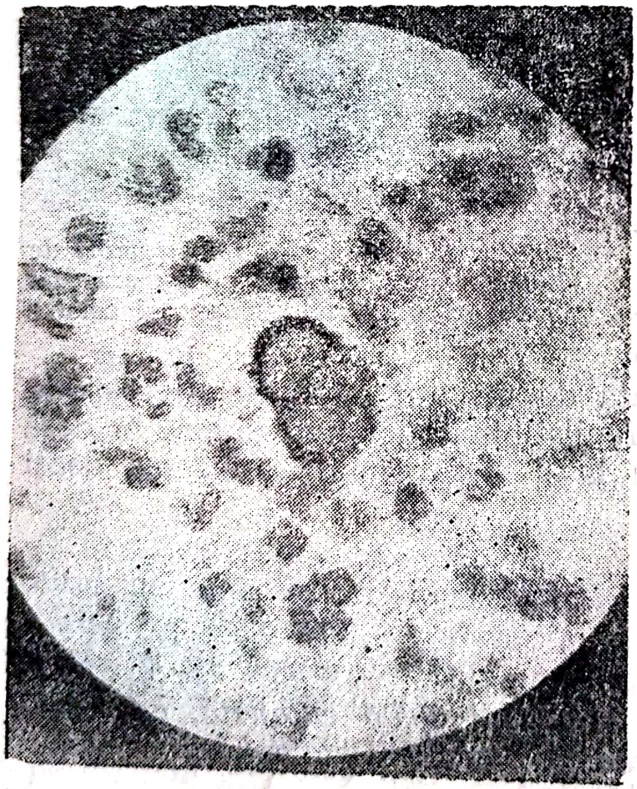


Fig. 15.17. — *Cromomicoză.* Celule scleroțiale din leziuni (după R. Vanbreuseghem).

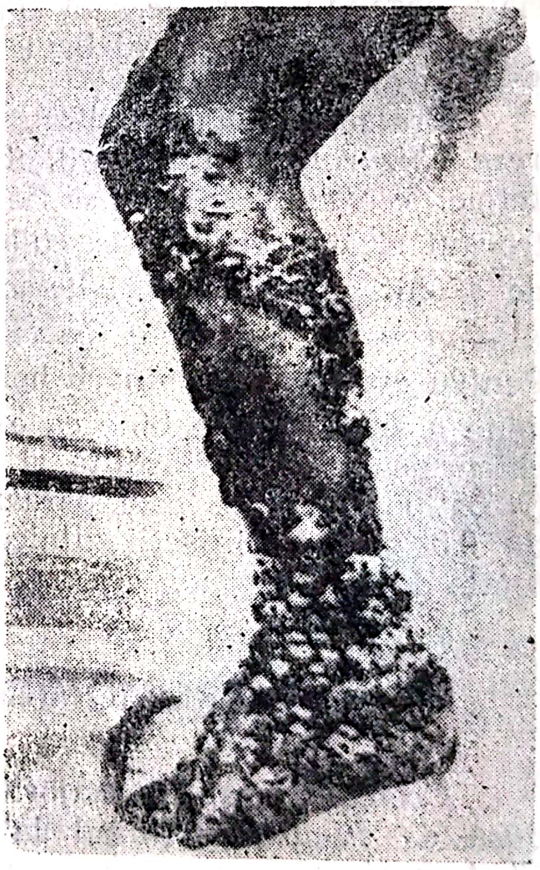


Fig. 15.18. — *Cromomicoză.* Aspect *lezional* (după N. F. Conant și colab.).

coajă brună foarte groasă și sînt divizați în 2 sau 3 cămăruțe, prin septuri transversale și oblice. În leziuni, se găsesc liberi sau înglobați în celule fagocitare (macrofage sau celule gigante).

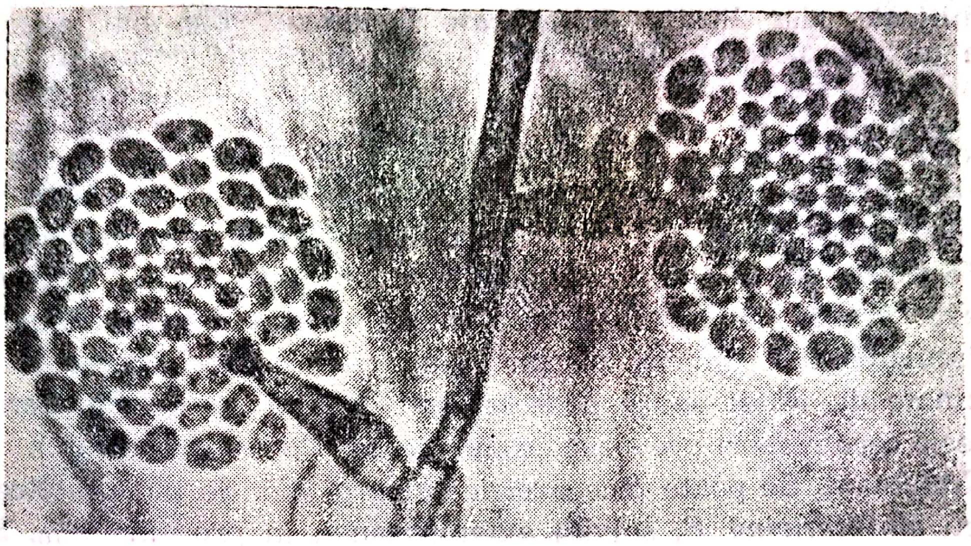


Fig. 15.19. — *Phialophora verrucosa.* Fialide mature (după C. W. Emmons și colab.).

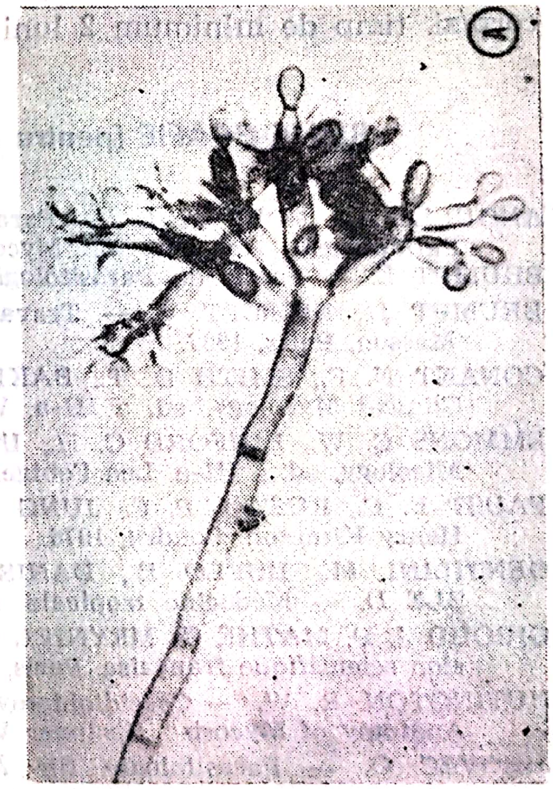


Fig. 15.20. — *Phialophora pedrosoi.* Tip de sporulație „hermodendrom cu ramuri scurte" și „acrotecă" (după C. W. Emmons și colab.).

Tablou clinic. Cromomicoza este o *dermatită verucoasă cronică,* localizată de obicei pe membrele inferioare. Se capătă prin înțeparea cu așchii de lemn putred, pe care fungul trăiește saprofitic. Leziunile se prezintă sub forma de *excrescențe polipoide,* cu suprafața lobulată, conopidiformă. Epidermul este hiperplaziat, cu aspect de pseudoepiteliom, acoperit cu plăci hiperkeratozice, cu cruste și cu ulcerații de diferite mărimi. În stratul cornos, se găsesc filamente miceliene septate și ramificate, dar lipsite de aparate conidiene. Ele sînt edemațiate (foarte închis colorate). În papilele hipertrofiate ale dermului, se produc infiltrate leucocitare cu limfocite, plasmocite, histiocite, macrofage și celule gigante de corp străin. Se găsesc în mare număr și corpii fumagoizi, unii liberi, alții înglobați în celulele fagocitare. Leziunile se extind prin periferia lor și prin reînsămînțări, produse de grataj.

Ulcerațiile superficiale fac ușor infecții microbiene secundare, care dau afecțiunii un caracter respingător și un miros fetid. O complicație foarte gravă, dar excepțională, constă în pătrunderea fungilor pe cale circulatorie în diferite organe. S-au citat, astfel, abcese cerebrale determinate de *Phialophora pedrosoi* sau de altă specie *Ph. dermatitidis,* specie care rareori provoacă cromomicoză (Emmons și colab.).

Tratament. Se poate face *excizie chirurgicală.* Se pot practica infiltrații cu *amfotericină B,* solvită extemporaneu în procaină 2%. Suprafața leziunilor poate fi badijonată frecvent cu tinctură de iod, la care se adaugă acid salicilic, în proporție de 10—20%. S-au obținut însă vindecări spectaculare cu *5-fluorocitozină,* în doza de 200 mg/kilocorp/zi, timp de minimum 2 luni (G. Segrétain, E. Drouhet, B. Dupont).

BIBLIOGRAFIE (pentru cap. 14 și 15)

ANGULLO O., POLLAK L. — Paracoccidioidomycosis. În: *R. D. Baker,* „The Pathological Anatomy of Mycosis“, Springer Verlag, Berlin, 1971.

BRUMPT É. — Précis de Parasitologie, ed. a VI-a, Masson, Paris, 1949.

BRUMPT L., BRUMPT V. — Travaux pratiques de Parasitologie, ed. a VII-a, Masson, Paris, 1967.

CONANT N. F., SMITH D. T., BAKER R. D., CALLAWAY J. L. — Manual of Clinical Mycology, ed. a III-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1971.

EMMONS C. W., BINFORD C. H., UTZ J. P., KWON-CHUNG K. J. — Medical Micology, ed. a III-a, Lea Febiger, Philadelphia, 1977.

FAUST E. C., RUSSEL P. F., JUNG R. C. — Clinical Parasitology, ed. a VIII-a, Henry Kimpton, Londra, 1976.

GENTILINI M., DUFLO B., DANIS M., LAGARDÈRE B., RICHARD-LENOBLE D. — Médecine tropicale, ed. a II-a, Flammarion, Paris, 1977.

GIROUD J. P. MATHÉ G. MEYNIEL G. — Pharmacologie clinique, vol. I, Expansion scientifique française, Paris, 1978.

HUTINGTON R. W. — Coccidioidomycosis. În; *R. D. Baker,* „The Pathological Anatomy of Mycosis“, Springer Verlag, Berlin, 1971.

JIROVEC O. — Parasitologie für Ärzte, Gustav Fischer Verlag, Jena, 1960.

JOYEUX CH., SICÉ A. — Précis de Médecine des pays chauds, ed. a IV-a, Masson, Paris, 1950.

LANGERON M. — Précis de Mycologie, ed. a II-a, Masson, Paris, 1952.

NITZULESCU V., POPESCU-IAȘI I — Boli parazitare exotice, Ed. medicală, București, 1979.

NITZULESCU V., BALOTĂ V. — Micoze exotice, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

PAVLOVSKI E. N. — Rudovostvo po parazitologhii celoveka, vol. I, Ist. Akademii Nauk, Moscova-Leningrad, 1946.

SEGRETAIN G., DROUHET E., MARIAT F. — Les mycoses et les champignons pathogènes, Maloine, Paris, 1963.

SPENCER H., DAYAN A. D., GIBSON G. B., HUNSTMAN R. G., HUTT M.S.R., JENKIS G. C., KOBRLE F., MAEGRAITS B. G., SALFELDER K. — Tropical Pathology, Springer Verlag, Berlin, 1973.

VANBREUSEGHEM R. — Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire, Masson, Paris, 1966.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase, ed. a III-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.

WILCOCS C., MANSON-BAHR P. E. C. — Mansons Tropical Diseases, ed a XVII-a, Baillière, Tindall & Cox, Londra, 1972.

WOODRUFF A. W. şi colab. — Medicine in the Tropics, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1974.

Redactor de carte : Dr. N. TOFAN
Tehnoredactor : VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar : 25.VII.1984.
Formatul : 16/70×100
Hîrtie : Scris I A 70×100/56
Coli tipar : 60,5

Tiparul executat I. P. „Informația“